

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 October 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/099740 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 38/05**, A61P 25/06, A61K 31/16, 31/165
- (21) International Application Number:
PCT/EP2005/004047
- (22) International Filing Date: 15 April 2005 (15.04.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/562,681 16 April 2004 (16.04.2004) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Straße 10, 40789 Monheim (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): SCHELLER, Dieter [DE/DE]; Bettikumer Dorfstr. 13, 41470 Neuss (DE). STÖHR, Thomas [DE/DE]; Marie-Curie-Str. 24, 40789 Monheim (DE).
- (74) Agents: WEICKMANN & WEICKMANN et al.; Postfach 860 820, 81635 München (DE).
- (81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/099740 A1

(54) Title: USE OF PEPTIDIC COMPOUNDS FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CHRONIC HEADACHE

(57) Abstract: The present invention is directed to the use of a class of peptide compounds for the prophylaxis and treatment of chronic headache, particularly migraines.

EV 327048892 US

Use of Peptidic Compounds for the Prophylaxis and Treatment of Chronic Headache

Description

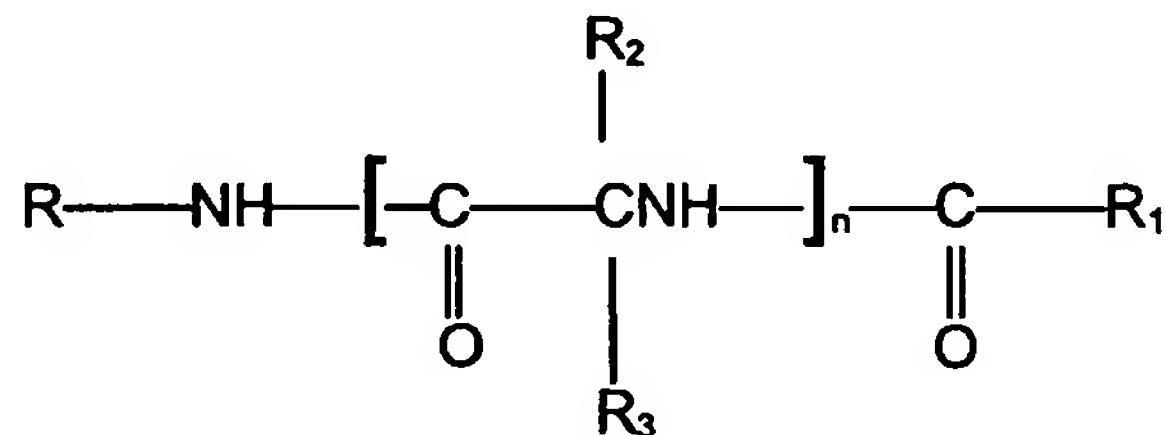
The present invention is directed to the use of a class of peptidic compounds for the prophylaxis and treatment of chronic headache, particularly migraine.

5

Certain peptides are known to exhibit central nervous system (CNS) activity and are useful in the treatment of epilepsy and other CNS disorders. These peptides which are described in the U.S. Patent No. 5,378,729 have the Formula (Ia):

10

15



Formula (Ia)

20

wherein

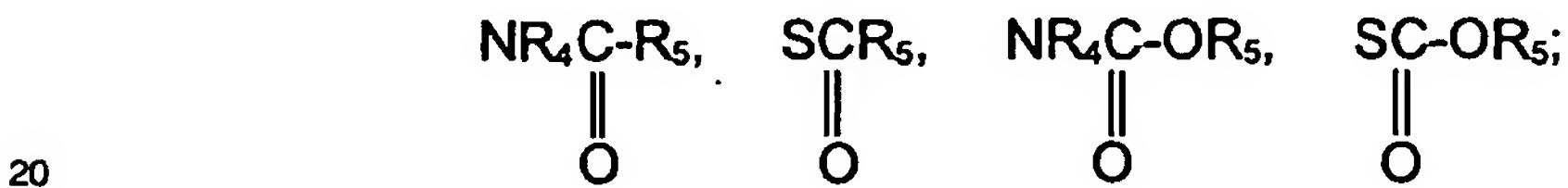
R is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl, aryl lower alkyl, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, lower cycloalkyl, lower cycloalkyl lower alkyl, and R is unsubstituted or is substituted with at least one electron withdrawing group or electron donating group;

R₁ is hydrogen or lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl, aryl, heterocyclic lower alkyl, heterocyclic, lower cycloalkyl, lower cycloalkyl lower alkyl, each unsubstituted or substituted with an electron donating group or an electron withdrawing group; and

R_2 and R_3 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl, aryl, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, lower cycloalkyl, lower cycloalkyl lower alkyl, or $Z-Y$ 5 wherein R_2 and R_3 may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or electron donating group;

Z is O, S, $S(O)_a$, NR_4 , PR_4 or a chemical bond;

- 10 Y is hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halo, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, and Y may be unsubstituted or substituted with an electron donating group or an electron withdrawing group, provided that when Y is halo, Z is a chemical bond, or
- 15 ZY taken together is $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , OPR_4R_5 , PR_4OR_5 , SNR_4R_7 , NR_4SR_7 , SPR_4R_5 or PR_4SR_7 , $NR_4PR_5R_6$ or $PR_4NR_5R_7$,



R_4 , R_5 and R_6 are independently hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl, wherein R_4 , R_5 and R_6 may be unsubstituted or substituted with an electron withdrawing group or an electron donating group; and 25

R_7 is R_6 or $COOR_8$ or COR_8 ;

R_8 is hydrogen or lower alkyl, or aryl lower alkyl, and the aryl or alkyl group 30 may be unsubstituted or substituted with an electron withdrawing group or an electron donating group; and

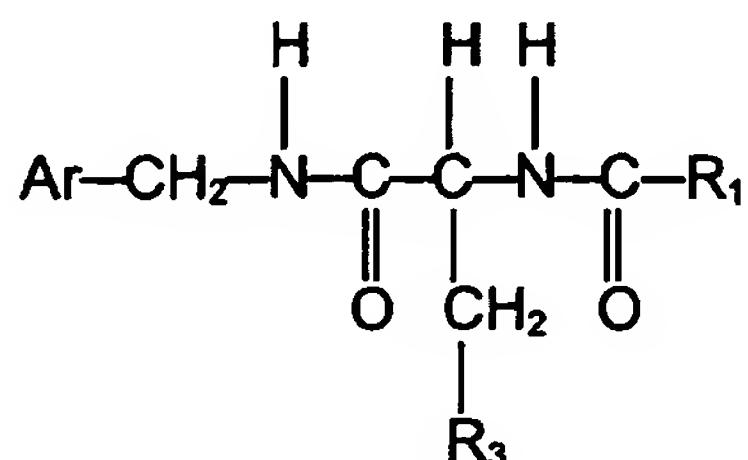
n is 1-4; and

a is 1-3.

U.S. Patent No. 5,773,475 also discloses additional compounds useful for treating CNS disorders. These compounds are N-benzyl-2-amino-3-methoxy-propionamide having the Formula (IIa):

5

10



Formula (IIa)

15 wherein

Ar is aryl which is unsubstituted or substituted with halo; R₃ is lower alkoxy; and R₁ is methyl.

20 The patents US 5.378.729 and US 5.773.475 are hereby incorporated by reference. However, neither of these patents describes the use of these compounds as specific analgesics for the treatment of chronic headache.

WO 02/074297 relates to the use of a compound according to Formula (IIa) wherein Ar is phenyl which may be substituted by at least one halo, R₃ is lower alkoxy containing 1-3 carbon atoms and R₁ is methyl for the preparation of pharmaceutical compositions useful for the treatment of allodynia related to peripheral neuropathic pain.

WO 02/074784 relates to the use of a compound having Formula (Ia) or/and Formula (IIa) showing antinociceptive properties for treating different types and symptoms of acute and chronic pain, especially non neuropathic inflammatory pain, e.g. rheumatoid arthritic pain or/and secondary inflammatory osteo-arthritis pain.

A person suffering from headache can experience pain in several areas of the head, including a network of nerves that extends over the scalp and certain nerves in the face, mouth, and throat. The muscles of the head and the blood vessels found along the surface and at the base of the brain are
5 also sensitive to pain because they contain delicate nerve fibers. The bones of the skull and tissues of the brain itself do not hurt because they lack pain-sensitive nerve fibers. The ends of these pain-sensitive nerves, called nociceptors, can be stimulated by stress, muscular tension, dilated blood vessels, and other headache triggers. Vascular headaches (such as
10 migraines, for instance) are thought to involve abnormal function of the brain's blood vessels or vascular system; muscle contraction headaches appear to involve the tightening or tensing of facial and neck muscles; while traction and inflammatory headaches are symptoms of other disorders, ranging from brain tumor to stroke or sinus infection. Some types of
15 headache are signals of more serious disorders: sudden, severe headache; headache associated with convulsions; headache accompanied by confusion or loss of consciousness; headache following a blow on the head; headache associated with pain in the eye or ear; persistent headache in a person who was previously headache free; recurring headache in children;
20 headache associated with fever; headache that interferes with normal life.

Headaches are diagnosed as vascular, muscle contraction (tension), traction or inflammatory headaches.

25 The most common type of vascular headache is migraine. Migraine is the most common neurological condition in the developed world. It affects about 10% of the population and is more prevalent than diabetes, epilepsy and asthma combined. Migraine is more than just a headache. It can be a debilitating condition which has a considerable impact on the quality of life of
30 sufferers and their families. Attacks can be completely disabling, forcing the sufferer to abandon everyday activities for up to 3 days. Even in symptom-free periods, sufferers may live in fear of the next attack. The pain of a migraine headache is often described as an intense pulsing or throbbing

pain in one area of the head. It is often accompanied by extreme sensitivity to light and sound, nausea, and vomiting. Migraine is three times more common in women than in men. Some individuals can predict the onset of a migraine because it is preceded by an "aura," visual disturbances that appear as flashing lights, zig-zag lines or a temporary loss of vision. People with migraine tend to have recurring attacks triggered by a lack of food or sleep, exposure to light, or hormonal irregularities (only in women). Anxiety, stress or relaxation after stress can also be triggers. For many years, scientists believed that migraines were linked to the dilation and constriction of blood vessels in the head. Investigators now believe that migraine is caused by inherited abnormalities in genes that control the activities of certain cell populations in the brain. There are two ways to approach the treatment of migraine headache with drugs: prevention of the attacks or the relief of the symptoms during the attacks. Many people with migraine use both approaches by taking medications originally developed for epilepsy and depression to prevent future attacks, and treating attacks when they happen with drugs called triptans that relieve pain and restore function.

After migraine, the most common type of vascular headache is the toxic headache produced by fever. Pneumonia, measles, mumps, and tonsillitis are among the diseases that can cause severe toxic vascular headaches. Toxic headaches can also result from the presence of foreign chemicals in the body.

Other kinds of vascular headaches include "clusters," which cause repeated episodes of intense pain, and headaches resulting from a rise in blood pressure. Cluster headaches, named for their repeated occurrence in clusters over weeks or months at roughly the same time of day or night, begin as a minor pain around one eye, eventually spreading to that side of the face. The pain quickly intensifies, compelling the victim to pace the floor or rock in a chair, for instance. Other symptoms include a stuffed and runny nose and a droopy eyelid over a red and weeping eye. Cluster headaches last between 30 and 45 minutes but the relief people feel at the end of an

attack is usually mixed with dread as they await a recurrence. Clusters may mysteriously disappear for months or years. Many people have cluster bouts during the spring and fall. At their worst, chronic cluster headaches can last continuously for years. Cluster attacks can strike at any age but usually start 5 between the ages of 20 and 40. Unlike migraine, cluster headaches are more common in men and do not run in families. Paradoxically, both nicotine, which constricts arteries, and alcohol, which dilates them, trigger cluster headaches. The exact connection between these substances and cluster attacks is not known. The sudden start and brief duration of cluster 10 headaches can make them difficult to treat but research scientists have identified several effective drugs for these headaches. The antimigraine drug sumatriptan can subdue a cluster if taken at the first sign of an attack. Injections of dihydroergotamine, a form of ergotamine tartrate, are sometimes used to treat clusters. Corticosteroids also can be used, either 15 orally or by intramuscular injection. For instance, attacks can be prevented by taking anti-epileptic drugs such as valproic acid.

Muscle contraction (tension) type headache is named not only for the role played by stress in triggering the pain, but also for the contraction of neck, 20 face, and scalp muscles brought on by stressful events. Tension headache is a severe but temporary form of muscle-contraction headache. The pain is mild to moderate and feels like pressure is being applied to the head or neck. The headache usually disappears after the period of stress is over. Ninety percent of all headaches are classified as tension/muscle contraction 25 headaches. In contrast, chronic muscle-contraction headaches can last for weeks, months and sometimes years. The pain associated with these headaches is often described as a tight band around the head or a feeling that the head and neck are in a cast. The pain is steady and is usually felt on both sides of the head. Chronic muscle-contraction headaches can cause a 30 sore scalp - even combing one's hair can be painful. In the past, many scientists believed that the primary cause of the pain of muscle-contraction headache was sustained muscle tension. However, a growing number of experts now believe that a far more complex mechanism is responsible.

Occasionally, muscle-contraction headaches will be accompanied by nausea, vomiting, and blurred vision but there is no pre-headache syndrome as with migraine. Muscle-contraction headaches have not been linked to hormones or foods, as has migraine, nor is there a strong hereditary connection. Research has shown that for many people, chronic muscle-contraction headaches are caused by depression and anxiety. These people tend to get their headaches in the early morning or evening when conflicts in the office or home are anticipated. Emotional factors are not the only triggers of muscle-contraction headaches. Certain physical postures that tense head and neck muscles can lead to head and neck pain, such as holding one's chin down while reading, prolonged writing under poor light, holding a phone between the shoulder and ear, or even gum-chewing. Acute tension headaches not associated with a disease are treated with analgesics such as aspirin and acetaminophen. Stronger analgesics, such as propoxyphene and codeine, are sometimes prescribed. Prolonged use of these drugs can lead to dependence, however. People with chronic muscle-contraction headaches may also be helped by taking antidepressants or MAO inhibitors. Mixed muscle-contraction and migraine headaches are sometimes treated with anti-epileptic drugs or barbiturate compounds, which slow down nerve function in the brain and spinal cord.

Like other types of pain, headaches can serve as warning signals for more serious disorders. This is particularly true for headaches caused by traction or inflammation. Traction headaches can occur if the pain-sensitive parts of the head are pulled, stretched, or displaced, as when eye muscles are tensed to compensate for eyestrain, for example. Headaches caused by inflammation include those related to meningitis as well as those resulting from diseases of the sinuses, spine, neck, ears and teeth. Ear and tooth infections as well as glaucoma can cause headaches. In oral and dental disorders, headache is experienced as pain in the entire head, including the face. These headaches are treated by curing the underlying problem. This may involve surgery, antibiotics or other drugs. Characteristics of the various types of more serious traction and inflammatory headaches vary

depending on the disorder, these being brain tumors, stroke, spinal taps, trigeminal neuralgia, head trauma, arteritis or meningitis, for example.

- Cortical spreading depression (CSD), already described by Leao in 1944 (Leao AAP (1944) *Spreading depression of activity in the cerebral cortex*. J Neurophysiol 7:359-390), is a transient suppression of cortical activity which starts locally and spreads through the tissue with a speed of approximately 3 mm/min. It is associated with the dilatation of pial arterioles, resulting in a cerebral blood flow (CBF) hyperperfusion and followed by a long-lasting hypoperfusion of several hours. The underlying mechanisms and physiological role of these blood flow related changes observed in CSD are still not fully understood. Several vasoactive parenchymal metabolites, such as K⁺, CO₂, adenosine, NO and glutamate, are known to be released during CSD and may contribute to pial vasodilatation. Furthermore, neurotransmitters released from perivascular nerve fibers surrounding cortical pial vessels may also participate in CSD-associated vasodilatation. These neurotransmitters belong mainly to the trigeminal, sympathetic, and parasympathetic nervous systems. Calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P and neurokinin A have been demonstrated immunohistochemically as transmitters of perivascular trigeminal nerves originating in the ipsilateral division of the trigeminal ganglia cells and continue in the nasociliary nerve. The trigeminovascular system is the anatomic substrate for the key hypothesis of migraine pathophysiology. Trigeminal neurotransmitters (like CGRP) contribute substantially to vasodilation in several physiological and pathophysiological conditions. In CSD the brain stem nucleus caudalis becomes activated, as demonstrated by the induction of c-fos, which is blocked by meningeal deafferentation. CSD leads to trigeminal activation and putatively to the release of neurotransmitters from this system.
- There is strong evidence that CSD serves as the initiating event for migraine visual aura and pain. Bolay et al. (Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA, 2002, *Intrinsic brain activity triggers trigeminal*

meningeal afferents in a migraine, Nat. Med. 8:136-42) established a link between migraine aura and headache by demonstrating that CSD activates trigeminovascular afferents and evokes a series of cortical meningeal and brainstem events consistent with the development of headache. CSD 5 caused long-lasting blood-flow enhancement selectively within the middle meningeal artery dependent upon trigeminal and parasympathetic activation, and plasma protein leakage within the dura mater in part by a neurokinin-1-receptor mechanism. The findings provide a neural mechanism by which extracerebral cephalic blood flow couples to brain events; this 10 mechanism explains vasodilation during headache and links intense neurometabolic brain activity with the transmission of headache pain by the trigeminal nerve.

A number of evidences suggest involvement of CSD in cerebrovascular 15 diseases. Damage to cerebral tissue during ischemia depends on a complex series of physiological responses and degradative cellular cascades involving a dynamic interplay among the various cells in the region of damaged tissue. Experimental studies support the concept that there is a core of severe ischemia and a focal ischemic insult and that the ischemic 20 core is surrounded by a region of reduced perfusion, the ischemic penumbra. Within the ischemic core, failure of oxygen and glucose delivery leads to rapid depletion of energy stores and cell death. Central to the hypothesis of neuronal salvage is the concept of the ischemic penumbra. The penumbra is an area where metabolic capacity is suppressed but 25 destruction is not yet inevitable. The etiology of progressive cell injury and death in the penumbra zone has been clarified to some extent. Evidence suggests that CSD plays a role in the ischemia-infarction tissue damage process. A profound increase in extracellular potassium occurs in the ischemic core. There is a suggestion that the high potassium concentration 30 in the ischemic focus initiates diffusion of potassium ions into the adjacent normally perfused cortex and triggers CSD waves propagating from the rim of the focus to the surrounding intact tissue during the early stages of focal ischemia. These CSD waves cause an additional metabolic burden to the so

far intact tissue and thus contribute to the growth of the ischemic core. Generation of CSD has been observed during an approximately 2h period after ischemia, followed by a shorter interval of increased CSD susceptibility which disappears 3-4h after the onset of ischemia. Such CSD waves, which
5 are significantly longer than those observed in the intact cortex, can be potentially harmful because they are accompanied by additional release of glutamate and influx of calcium into the neurons. In energy deprived neurons such as seen in the ischemic penumbra this is enough to initiate a cell death cascade. Preventing the occurrence of CSD in the post-ischemic
10 period might therefore reduce ischemic brain damage.

Other clinical indications associated with CSD include intracranial hemorrhage and head injury. Some biochemical changes in the composition of the microenvironment during brain injury, such as high lactate and
15 glucose concentrations in the cerebrospinal fluid, are also observed during CSD. Moreover, in single cases CSD could be observed in the living human cortex of patients with severe head injury. Following intracranial hemorrhage, delayed ischemic deficits are observed. It is believed that CSDs are critically involved in these delayed ischemic deficits (Gorji A.
20 *Spreading depression: a review of the clinical relevance.* Brain Res. Rev. 38, 2001; 33-60). Consequently, a blockade of CSD might prevent the long-term consequences of intracranial hemorrhage and head injury.

Another clinical syndrome associated with CSD is transient global amnesia.
25 Transient global amnesia is characterised by a sudden onset of complete memory loss and learning ability, usually occurring in late middle age. Such amnesic attacks occur, for instance, during migraine aura, during which CSDs have been observed. In animal experiments, the induction of either cortical or subcortical CSD can cause amnesia and learning impairments.
30 This demonstrates that a blockade of CSD might be beneficial for transient global amnesia.

The use of compounds of Formula (Ib) or/and Formula (IIb) for the

supression of cortical spreading depression (CSD) has not been reported. Thus, the present invention concerns the use of compounds of Formulae (Ib) or/and (IIb) for the preparation of a pharmaceutical composition for the prevention, alleviation or/and treatment of headache, especially chronic
5 headache such as migraine. Further, the present invention concerns the use of compounds of Formulae (Ib) or/and (IIb) for the preparation of a pharmaceutical composition for the prevention, alleviation or/and treatment of all types of painful conditions associated with or/and caused by CSD, such as, but not limited to, cerebral ischemia during stroke or cardiovascular
10 surgery, for instance, traumatic brain injury, subarachnoid hemorrhage or transient global amnesia. Preferred, but not limited to, is the use of compounds of Formulae (Ib) or/and (IIb) for the preparation of a pharmaceutical composition for the prevention, alleviation or/and treatment of chronic headache associated with or/and caused by CSD such as
15 migraine or other forms of chronic headache of both central and peripheral origin such as, but not limited to, cluster headache, tension-type headache or secondary headaches associated with over use of medication, cranial neuralgias, brain trauma and vascular or metabolic disorders, for example. Especially preferred is the treatment of acute migraine.

20

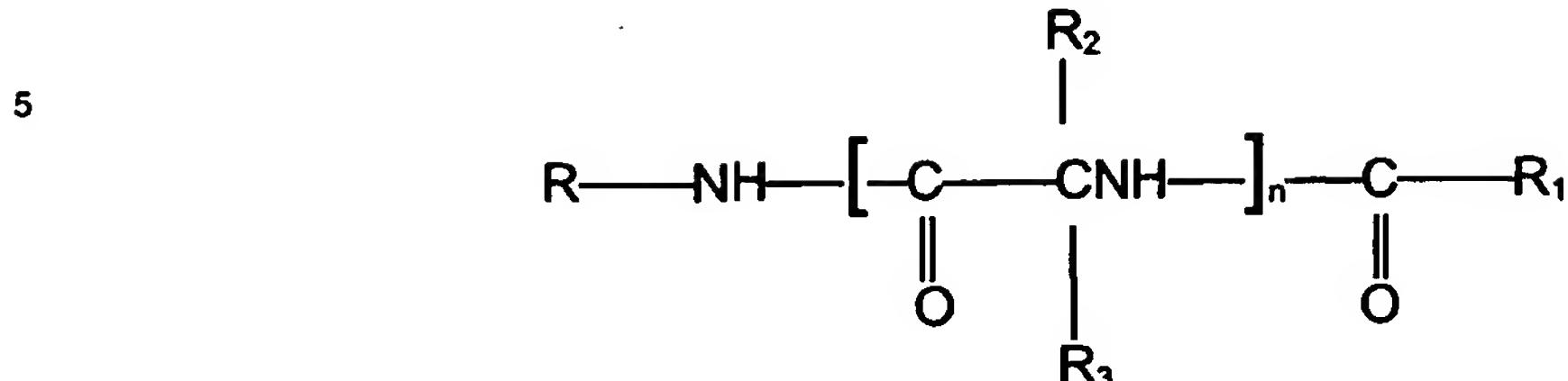
Surprisingly, application of compounds (Ib) or/and (IIb), particularly (R)-2-acetamide-N-benzyl-3-methoxypropionamide (SPM 927) exhibited a significant suppression of CSD and a CSD-induced release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in an animal model for migraine.

25

The invention is applicable in animals, particularly mammals, including humans.

30

A compound according to the invention useful for the prevention, alleviation or/and treatment of headache or/and conditions associated or/and caused by CSD, particularly chronic headache such as migraine has the general Formula (Ib)



10

Formula (Ib)

wherein

- 15 R is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl, aryl lower alkyl, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, lower cycloalkyl or lower cycloalkyl lower alkyl, and R is unsubstituted or is substituted with at least one electron withdrawing group, or/and at least one electron donating group;

20

R₁ is hydrogen or lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl, aryl, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, heterocyclic, lower cycloalkyl, lower cycloalkyl lower alkyl, each unsubstituted or substituted with at least one electron donating group or/and at least one electron withdrawing group;

25

and

- R_2 and R_3 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl, aryl, halo, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, lower cycloalkyl, lower cycloalkyl lower alkyl, or Z-Y wherein R_2 and R_3 may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group;

- 13 -

Z is O, S, S(O)_a, NR₄, NR'₆, PR₄ or a chemical bond;

Y is hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halo, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic and Y
5 may be unsubstituted or substituted with at least one electron donating group or/and at least one electron withdrawing group, provided that when Y is halo, Z is a chemical bond, or

ZY taken together is NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅,
10 SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇ or N⁺R₅R₆R₇,
NR₄C-R₅, SCR₅, NR₄C-OR₅, SC-OR₅, NR₄NR₅-C-OR₆;



15 R'₆ is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl which may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group;

20 R₄, R₅ and R₆ are independently hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl, wherein R₄, R₅ and R₆ may independently be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group;

25 R₇ is R₆ or COOR₈ or COR₈, which R₇ may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group;

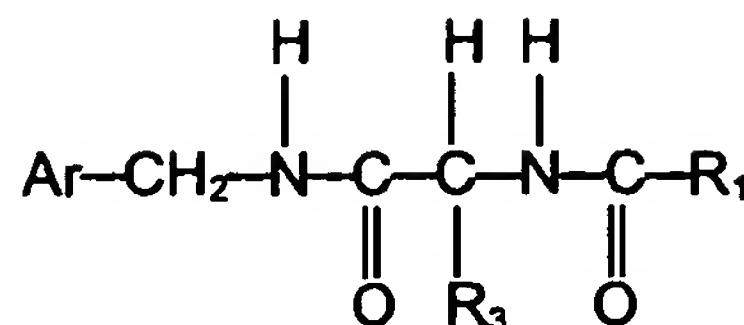
30 R₈ is hydrogen or lower alkyl, or aryl lower alkyl, and the aryl or alkyl group may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group; and

n is 1-4; and

a is 1-3.

Preferably the compound has the general Formula (IIb)

5



10

Formula (IIb)

wherein

- 15 Ar is aryl, especially phenyl, which is unsubstituted or substituted with at least one halo; R₃ is -CH₂-Q, wherein Q is lower alkoxy; and R₁ is lower alkyl, especially methyl.

20 The present invention is also directed to a pharmaceutical composition comprising a compound according to Formula (Ib) or/and Formula (IIb) useful for the prevention, alleviation or/and treatment of headache, especially for the prevention, alleviation or/and treatment of headache, or/and a disorder associated with or/and caused by CSD such as migraine.

- 25 The compounds of Formula (Ia) are described in U.S. Patent No. 5,378,729, the contents of which are incorporated by reference.

30 The "lower alkyl" groups when used alone or in combination with other groups, are lower alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms, especially 1 to 3 carbon atoms, and may be straight chain or branched. These groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, amyl, hexyl, and the like.

35 The "lower alkoxy" groups are lower alkoxy containing from 1 to 6 carbon atoms, especially 1 to 3 carbon atoms, and may be straight chain or branched. These groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy,

- 15 -

isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexoxy and the like.

The "aryl lower alkyl" groups include, for example, benzyl, phenethyl, phenylpropyl, phenylisopropyl, phenylbutyl, diphenylmethyl, 1,1-diphenylethyl, 1,2-diphenylethyl, and the like.

The term "aryl", when used alone or in combination, refers to an aromatic group which contains from 6 up to 18 ring carbon atoms and up to a total of 25 carbon atoms and includes the polynuclear aromatics. These aryl groups may be monocyclic, bicyclic, tricyclic or polycyclic and are fused rings. A polynuclear aromatic compound as used herein, is meant to encompass bicyclic and tricyclic fused aromatic ring systems containing from 10-18 ring carbon atoms and up to a total of 25 carbon atoms. The aryl group includes phenyl, and the polynuclear aromatics e.g., naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, azulenyl and the like. The aryl group also includes groups like ferrocenyl. Aryl groups may be unsubstituted or mono or polysubstituted with electron withdrawing or/and electron donating groups as described below.

"Lower alkenyl" is an alkenyl group containing from 2 to 6 carbon atoms and at least one double bond. These groups may be straight chained or branched and may be in the Z or E form. Such groups include vinyl, propenyl, 1-but enyl, isobut enyl, 2-but enyl, 1-pentenyl, (Z)-2-pentenyl, (E)-2-pentenyl, (Z)-4-methyl-2-pentenyl, (E)-4-methyl-2-pentenyl, pentadienyl, e.g., 1, 3 or 2,4-pentadienyl, and the like.

The term "lower alkynyl" is an alkynyl group containing 2 to 6 carbon atoms and may be straight chained as well as branched. It includes such groups as ethynyl, propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-methyl-1-pentynyl, 3-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl and the like.

The term "lower cycloalkyl" when used alone or in combination is a cycloalkyl group containing from 3 to 18 ring carbon atoms and up to a total

of 25 carbon atoms. The cycloalkyl groups may be monocyclic, bicyclic, tricyclic, or polycyclic and the rings are fused. The cycloalkyl may be completely saturated or partially saturated. Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, 5 cyclohexenyl, cyclopentenyl, cyclooctenyl, cycloheptenyl, decalinyl, hydroindanyl, indanyl, fenchyl, pinenyl, adamantyl, and the like. Cycloalkyl includes the cis or trans forms. Cycloalkyl groups may be unsubstituted or mono or polysubstituted with electron withdrawing or/and electron donating groups as described below. Furthermore, the substituents may either be in 10 endo or exo positions in the bridged bicyclic systems.

The term "electron-withdrawing and electron donating" refer to the ability of a substituent to withdraw or donate electrons, respectively, relative to that of hydrogen if the hydrogen atom occupied the same position in the molecule. 15 These terms are well understood by one skilled in the art and are discussed in Advanced Organic Chemistry, by J. March, John Wiley and Sons, New York, NY, pp.16-18 (1985) and the discussion therein is incorporated herein by reference. Electron withdrawing groups include halo, including bromo, fluoro, chloro, iodo and the like; nitro, carboxy, lower alkenyl, lower alkynyl, 20 formyl, carboxyamido, aryl, quaternary ammonium, halo alkyl such as trifluoromethyl, aryl lower alkanoyl, carbalkoxy and the like. Electron donating groups include such groups as hydroxy, lower alkoxy, including methoxy, ethoxy and the like; lower alkyl, such as methyl, ethyl, and the like; amino, lower alkylamino, di(loweralkyl) amino, aryloxy such as phenoxy, 25 mercapto, lower alkylthio, lower alkylmercapto, disulfide (lower alkylthio) and the like. One of ordinary skill in the art will appreciate that some of the aforesaid substituents may be considered to be electron donating or electron withdrawing under different chemical conditions. Moreover, the present invention contemplates any combination of substituents selected from the 30 above-identified groups.

The term "halo" includes fluoro, chloro, bromo, iodo and the like.

The term "acyl" includes lower alkanoyl containing from 1 to 6 carbon atoms and may be straight chains or branched. These groups include, for example, formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, tertiary butyryl, pentanoyl and hexanoyl.

5

As employed herein, a heterocyclic group contains at least one sulfur, nitrogen or oxygen ring atom, but also may include several of said atoms in the ring. The heterocyclic groups contemplated by the present invention include heteroaromatics and saturated and partially saturated heterocyclic compounds. These heterocyclics may be monocyclic, bicyclic, tricyclic or polycyclic and are fused rings. They may preferably contain up to 18 ring atoms and up to a total of 17 ring carbon atoms and a total of up to 25 carbon atoms. The heterocyclics are also intended to include the so-called benzoheterocyclics. Representative heterocyclics include furyl, thienyl, pyrazolyl, pyrrolyl, methylpyrrolyl, imidazolyl, indolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, piperidyl, pyrrolinyl, piperazinyl, quinolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl, morpholinyl, benzoxazolyl, tetrahydrofuryl, pyranyl, indazolyl, purinyl, indolinyl, pyrazolindinyl, imidazolinyl, imadazolindinyl, pyrrolidinyl, furazanyl, N-methylindolyl, methylfuryl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridyl, epoxy, aziridino, oxetanyl, azetidinyl, the N-oxides of the nitrogen containing heterocycles, such as the N-oxides of pyridyl, pyrazinyl, and pyrimidinyl and the like. Heterocyclic groups may be unsubstituted or mono or poly substituted with electron withdrawing or/and electron donating groups.

25

The preferred heterocyclics are thienyl, furyl, pyrrolyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, methylpyrrolyl, morpholinyl, pyridyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, or pyridazinyl. The preferred heterocyclic is a 5 or 6-membered heterocyclic compound. The especially preferred heterocyclic is furyl, pyridyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, or pyridazinyl. The most preferred heterocyclics are furyl and pyridyl.

The preferred compounds are those wherein n is 1, but di (n=2), tri (n=3)

and tetrapeptides ($n=4$) are also contemplated to be within the scope of the invention.

The preferred values of R is aryl lower alkyl, especially benzyl especially
5 those wherein the phenyl ring thereof is unsubstituted or substituted with
electron donating groups or/and electron withdrawing groups, such as halo
(e.g., F).

The preferred R₁ is H or lower alkyl. The most preferred R₁ group is methyl.

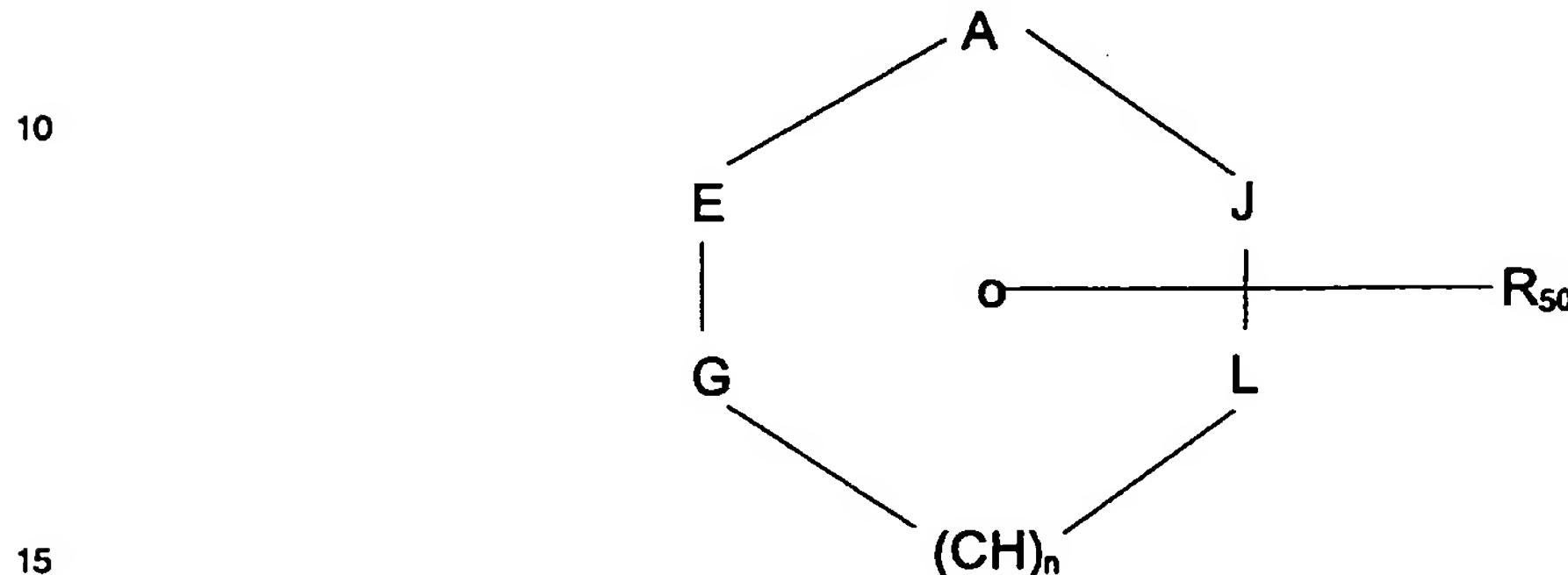
10 The preferred electron donating substituents or/and electron withdrawing
substituents are halo, nitro, alkanoyl, formyl, arylalkanoyl, aryloyl, carboxyl,
carbalkoxy, carboxamido, cyano, sulfonyl, sulfoxide, heterocyclic, guanidine,
quaternary ammonium, lower alkenyl, lower alkynyl, sulfonium salts,
15 hydroxy, lower alkoxy, lower alkyl, amino, lower alkylamino, di(loweralkyl)
amino, amino lower alkyl, mercapto, mercaptoalkyl, alkylthio, and alkyldithio.
The term "sulfide" encompasses mercapto, mercapto alkyl and alkylthio,
while the term disulfide encompasses alkyldithio. Especially preferred
20 electron donating or/and electron withdrawing groups are halo or lower
alkoxy, most preferred are fluoro or methoxy. These preferred substituents
may be substituted on any one of R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₆, R₇, R₈ or/and
R₅₀ as defined herein.

25 The ZY groups representative of R₂ and R₃ include hydroxy, alkoxy, such as
methoxy, ethoxy, aryloxy, such as phenoxy; thioalkoxy, such as
thiomethoxy, thioethoxy; thioaryloxy such as thiophenoxy; amino;
alkylamino, such as methylamino, ethylamino; arylamino, such as anilino;
lower dialkylamino, such as, dimethylamino; trialkyl ammonium salt,
hydrazino; alkylhydrazino and arylhydrazino, such as N-methylhydrazino, N-
30 phenylhydrazino, carbalkoxy hydrazino, aralkoxycarbonyl hydrazino,
aryloxycarbonyl hydrazino, hydroxylamino, such as N-hydroxylamino (-NH-
OH), lower alkoxy amino [(NHOR₁₈) wherein R₁₈ is lower alkyl], N-lower
alkylhydroxyl amino [(NR₁₈)OH wherein R₁₈ is lower alkyl], N-lower alkyl-O-

lower alkylhydroxyamino, i.e., $[N(R_{18})OR_{19}]$ wherein R_{18} and R_{19} are independently lower alkyl], and o-hydroxylamino (-O-NH₂); alkylamido such as acetamido; trifluoroacetamido; lower alkoxyamino, (e.g., NH(OCH₃); and heterocyclicamino, such as pyrazoylamino.

5

The preferred heterocyclic groups representative of R_2 and R_3 are monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic moieties of the formula:



or those corresponding partially or fully saturated form thereof wherein n is 0 or 1; and

20 R_{50} is H or an electron withdrawing group or electron donating group;

A, E, L, J and G are independently CH, or a heteroatom selected from the group consisting of N, O, S;
but when n is 0, G is CH, or a heteroatom selected from the group consisting
25 of NH, O and S with the proviso that at most two of A, E, L, J and G are
heteroatoms.

When n is 0, the above heteroaromatic moiety is a five membered ring,
while if n is 1, the heterocyclic moiety is a six membered monocyclic
30 heterocyclic moiety. The preferred heterocyclic moieties are those
aforementioned heterocyclics which are monocyclic.

If the ring depicted hereinabove contains a nitrogen ring atom, then the N-

- 20 -

oxide forms are also contemplated to be within the scope of the invention.

When R_2 or R_3 is a heterocyclic of the above formula, it may be bonded to the main chain by a ring carbon atom. When n is 0, R_2 or R_3 may additionally be bonded to the main chain by a nitrogen ring atom.

Other preferred moieties of R_2 and R_3 are hydrogen, aryl, e.g., phenyl, aryl alkyl, e.g., benzyl and alkyl.

It is to be understood that the preferred groups of R_2 and R_3 may be unsubstituted or mono or poly substituted with electron donating or/and electron withdrawing groups. It is preferred that R_2 and R_3 are independently hydrogen, lower alkyl, which is either unsubstituted or substituted with electron withdrawing groups or/and electron donating groups, such as lower alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, and the like), N-hydroxylamino, N-lower alkylhydroxyamino, N-loweralkyl-O-loweralkyl and alkylhydroxyamino.

It is preferred that one of R_2 and R_3 is hydrogen.

It is preferred that n is one.

It is more preferred that $n=1$ and one of R_2 and R_3 is hydrogen. It is especially preferred that in this embodiment, R_2 is hydrogen and R_3 is lower alkyl or ZY;

Z is O, NR_4 or PR_4 ; Y is hydrogen or lower alkyl; ZY is $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , NR_4C-R_5 or NR_4C-OR_5 .



In another especially preferred embodiment, $n=1$, R_2 is hydrogen and R_3 is lower alkyl which may be substituted or unsubstituted with an electron donating or electron withdrawing group, NR_4OR_5 , or ONR_4R_7 .

In yet another especially preferred embodiment, $n = 1$, R_2 is hydrogen and

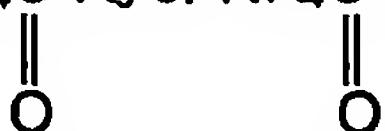
- 21 -

R₃ is lower alkyl which is unsubstituted or substituted with hydroxy or lower alkoxy, NR₄OR₅ or ONR₄R₇, wherein R₄, R₅ and R₇ are independently hydrogen or lower alkyl, R is aryl lower alkyl, which aryl group may be unsubstituted or substituted with an electron withdrawing group and R₁ is lower alkyl. In this embodiment it is most preferred that aryl is phenyl, which is unsubstituted or substituted with halo.

It is preferred that R₂ is hydrogen and R₃ is hydrogen, an alkyl group which is unsubstituted or substituted by at least an electron donating or electron withdrawing group or ZY. In this preferred embodiment, it is more preferred that R₃ is hydrogen, an alkyl group such as methyl, which is unsubstituted or substituted by an electron donating group, or NR₄OR₅ or ONR₄R₇, wherein R₄, R₅ and R₇ are independently hydrogen or lower alkyl. It is preferred that the electron donating group is lower alkoxy, and especially methoxy or ethoxy.

It is preferred that R₂ and R₃ are independently hydrogen, lower alkyl, or ZY; Z is O, NR₄ or PR₄; Y is hydrogen or lower alkyl or

ZY is NR₄R₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, NR₄C-R₅ or NR₄C-OR₅.



It is also preferred that R is aryl lower alkyl. The most preferred aryl for R is phenyl. The most preferred R group is benzyl. In a preferred embodiment, the aryl group may be unsubstituted or substituted with an electron donating or electron withdrawing group. If the aryl ring in R is substituted, it is most preferred that it is substituted with an electron withdrawing group, especially on the aryl ring. The most preferred electron withdrawing group for R is halo, especially fluoro.

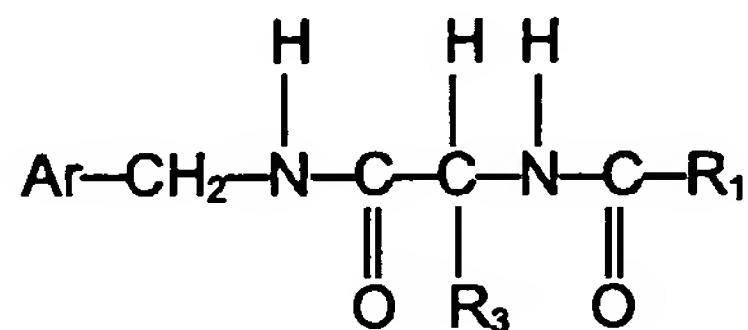
The preferred R₁ is lower alkyl, especially methyl.

It is more preferred that R is aryl lower alkyl and R₁ is lower alkyl.

Further preferred compounds are compounds of Formula (Ib) wherein n is 1; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, a lower alkyl group, especially methyl which is substituted by an electron donating or electron withdrawing group or ZY; R is aryl, aryl lower alkyl, such as benzyl, wherein the aryl group is unsubstituted or substituted with an electron donating or electron withdrawing group and R₁ is lower alkyl. In this embodiment, it is more preferred that R₃ is hydrogen, a lower alkyl group, especially methyl, which may be substituted by electron donating group, such as lower alkoxy, (e.g., methoxy, ethoxy and the like), NR₄OR₅ or ONR₄R₇ wherein these groups are defined hereinabove.

The most preferred compounds utilized are those of the Formula (IIb):

15



20

Formula (IIb)

wherein

25 Ar is aryl, especially phenyl, which is unsubstituted or substituted with at least one electron donating group or electron withdrawing group, especially halo,

30

R₁ is lower alkyl, especially containing 1-3 carbon atoms; and

35

R₃ is as defined herein, but especially hydrogen, loweralkyl, which is unsubstituted or substituted by at least an electron donating group or electron withdrawing group or ZY. It is even more preferred that R₃ is, in this embodiment, hydrogen, an alkyl group which is unsubstituted or substituted by an electron donating group, NR₄OR₅ or ONR₄R₇. It is most preferred that R₃ is CH₂-Q, wherein Q is lower alkoxy, especially containing 1-3 carbon

atoms; NR₄OR₅ or ONR₄R₇ wherein R₄ is hydrogen or alkyl containing 1-3 carbon atoms, R₅ is hydrogen or alkyl containing 1-3 carbon atoms, and R₇ is hydrogen or alkyl containing 1-3 carbon atoms.

- 5 The most preferred R₁ is CH₃. The most preferred R₃ is CH₂-Q, wherein Q is methoxy.

The most preferred aryl is phenyl. The most preferred halo is fluoro.

- 10 The most preferred compounds include:

(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxy-propionamide,

O-methyl-N-acetyl-D-serine-m-fluorobenzyl-amide;

O-methyl-N-acetyl-D-serine-p-fluorobenzyl-amide;

N-acetyl-D-phenylglycine benzylamide;

- 15 D-1,2-(N,O-dimethylhydroxylamino)-2-acetamide acetic acid benzylamide;

D-1,2-(O-methylhydroxylamino)-2-acetamido acetic acid benzylamide.

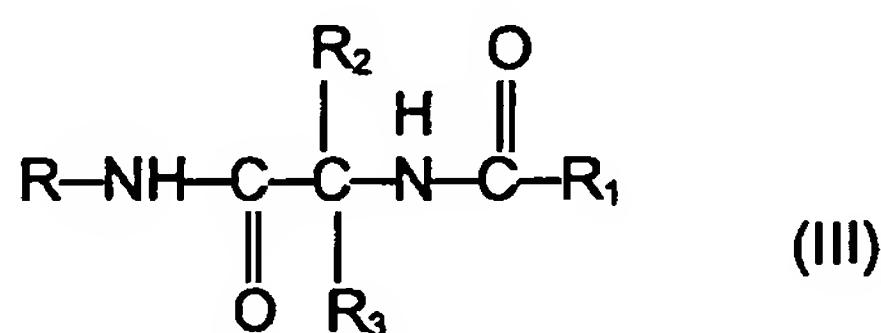
It is to be understood that the various combinations and permutations of the Markush groups of R₁, R₂, R₃, R and n described herein are contemplated to
20 be within the scope of the present invention. Moreover, the present invention also encompasses compounds and compositions which contain one or more elements of each of the Markush groupings in R₁, R₂, R₃, n and R and the various combinations thereof. Thus, for example, the present invention contemplates that R₁ may be one or more of the substituents listed
25 hereinabove in combination with any and all of the substituents of R₂, R₃, and R with respect to each value of n.

The compounds utilized in the present invention may contain one or more asymmetric carbons and may exist in racemic and optically active forms.

- 30 The configuration around each asymmetric carbon can be either the D or L form. It is well known in the art that the configuration around a chiral carbon atoms can also be described as R or S in the Cahn-Prelog-Ingold nomenclature system. All of the various configurations around each

asymmetric carbon, including the various enantiomers and diastereomers as well as racemic mixtures and mixtures of enantiomers, diastereomers or both are contemplated by the present invention.

- 5 In the principal chain, there exists asymmetry at the carbon atom to which the groups R_2 and R_3 are attached. When n is 1, the compounds of the present invention is of the formula



- 15 wherein R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_6 , R_7 , R_8 , R_{50} , Z and Y are as defined previously.

As used herein, the term configuration shall refer to the configuration around the carbon atom to which R_2 and R_3 are attached, even though other chiral centers may be present in the molecule. Therefore, when referring to a particular configuration, such as D or L, it is to be understood to mean the D or L stereoisomer at the carbon atom to which R_2 and R_3 are attached. However, it also includes all possible enantiomers and diastereomers at other chiral centers, if any, present in the compound.

25
The compounds of the present invention are directed to all the optical isomers, i.e., the compounds of the present invention are either the L-stereoisomer or the D-stereoisomer (at the carbon atom to which R_2 and R_3 are attached). These stereoisomers may be found in mixtures of the L and D stereoisomer, e.g., racemic mixtures. The D stereoisomer is preferred.

30
More preferred is a compound of Formula (III) in the R configuration, preferably substantially enantiopure, wherein the substituent R is benzyl which is unsubstituted or substituted with at least one halo group, wherein
35 R_3 is CH_2-Q , wherein Q is lower alkoxy containing 1-3 carbon atoms and

- 25 -

wherein R₁ is methyl. Preferably R is unsubstituted benzyl or benzyl substituted with at least one halo group which is a fluoro group.

Depending upon the substituents, the present compounds may form addition
5 salts as well. All of these forms are contemplated to be within the scope of
this invention including mixtures of the stereoisomeric forms.

The manufacture of the utilized compounds is described in U.S. Patent Nos.
5,378,729 and 5,773,475, the contents of both of which are incorporated by
10 reference.

The compounds utilized in the present invention are useful as such as
depicted in the Formulae (Ib) or/and (IIb) or can be employed in the form of
salts in view of its basic nature by the presence of the free amino group.
15 Thus, the compounds of Formulae (Ib) or/and (IIb) form salts with a wide
variety of acids, inorganic and organic, including pharmaceutically
acceptable acids. The salts with therapeutically acceptable acids are of
course useful in the preparation of formulation where enhanced water
solubility is most advantageous.

20 These pharmaceutically acceptable salts have also therapeutic efficacy.
These salts include salts of inorganic acids such as hydrochloric, hydroiodic,
hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric acid and sulfuric acids as
well as salts of organic acids, such as tartaric, acetic, citric, malic, benzoic,
25 perchloric, glycolic, gluconic, succinic, aryl sulfonic, (e.g., p-toluene sulfonic
acids, benzenesulfonic), phosphoric, malonic, and the like.

The present invention is further directed to a method for the prevention,
alleviation or/and treatment of a disease or condition as described above in
30 a mammal, including a human being, comprising administering at least one
compound of Formulae (Ib) or/and (IIb).

It is preferred that the compound utilized in the present invention is used in

therapeutically effective amounts.

The physician will determine the dosage of the present therapeutic agents which will be most suitable and it will vary with the form of administration and the particular compound chosen, and furthermore, it will vary with the patient under treatment, the age of the patient, the type of malady being treated. He will generally wish to initiate treatment with small dosages substantially less than the optimum dose of the compound and increase the dosage by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. When the composition is administered orally, larger quantities of the active agent will be required to produce the same effect as a smaller quantity given parenterally. The compounds are useful in the same manner as comparable therapeutic agents and the dosage level is of the same order of magnitude as is generally employed with these other therapeutic agents.

In a preferred embodiment, the compounds of the present invention are administered in amounts ranging from about 1 mg to about 100 mg per kilogram of body weight per day. This dosage regimen may be adjusted by the physician to provide the optimum therapeutic response. Patients in need thereof may be treated with doses of the compound of the present invention of at least 100 mg/day, preferably of at least 200 mg/day, more preferably of at least 300 mg/day and most preferably of at least 400 mg/day. At the maximum, a patient in need thereof may be treated with doses at a maximum of 6 g/day, preferably a maximum of 3 g/day, more preferably a maximum of 1 g/day and most preferably a maximum of 400 mg/day.

In another preferred embodiment, the daily doses are increased until a predetermined daily dose is reached which is maintained during the further treatment.

In yet another preferred embodiment, several divided doses may be administered daily. For example, three doses per day may be administered,

preferably two doses per day. It is more preferred to administer a single dose per day.

In yet another preferred embodiment, an amount of the compounds of the present invention may be administered which results in a plasma concentration of 7 to 8 µg/ml (trough) and 9 to 12 µg/ml (peak), calculated as an average over a plurality of treated subjects.

A patient in need thereof may be treated with the compounds of the present invention for at least 1 week, preferably at least 2 weeks, more preferably at least 4 weeks, most preferably at least 8 weeks. The dose may be proportionally reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation.

The compounds of Formulae (Ib) or/and (IIb) may be administered in a convenient manner, such as by oral, intravenous (where water soluble), intramuscular, intrathecal or subcutaneous routes. Oral or/and i.v. administration is preferred.

The pharmaceutical composition of the present invention may be prepared for the treatment regimen as described above, in particular for the treatment with doses as described above, to effect plasma concentrations as described above, for administration periods or/and administration routes as specified in the embodiments of the present invention as described above.

In another preferred embodiment, the method of the present invention as described above for the treatment of a mammal, including a human being, in need thereof comprises administering a compound of the present invention in combination with administering a further active agent for the prevention, alleviation or/and treatment of CSD-associated conditions, or/and headache such as migraine. The compound of the present invention and the further active agent for the prevention, alleviation or/and treatment of CSD-associated disorders or/and headache may be administered together, i.e. in

a single dose form, or may be administered separately, i.e. in a separate dose form. Thus, the pharmaceutical composition of the present invention may comprise a compound of the present invention as defined above and may additionally comprise a further agent for the prevention, alleviation 5 or/and treatment of CSD-associated disorders or/and headache. The pharmaceutical composition may comprise a single dose form or may comprise a separate dose form comprising a first composition comprising a compound of the present invention as defined above and a second composition for the further agent.

10

The compounds of the present invention may be used for the preparation of a pharmaceutical composition as described above.

15

The compounds of Formulae (Ib) or/and (IIb) may be orally administered, for example, with an inert diluent or with an assimilable edible carrier, or it may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsules, or it may be compressed into tablets, or it may be incorporated directly into the fool of the diet. For oral therapeutic administration, the active compound of Formulae (Ib) or/and (IIb) may be incorporated with excipients and used in the form of ingestible 20 tablets, buccal tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and the like. Such compositions and preparations should contain at least 1 % of active compound of Formulae (Ib) or/and (IIb). The percentage of the compositions and preparations may, of course, be varied and may conveniently be between about 5 to about 80 % of the weight of the unit.

25

The amount of active compound of Formulae (Ib) or/and (IIb) in such therapeutically useful compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions or preparations according to the present invention contains between about 10 mg and 6 g active compound of Formulae (Ib) or/and (IIb).

30

The tablets, troches, pills, capsules and the like may also contain the following: A binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn

starch, potato starch, alginic acid and the like; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin may be added or a flavoring agent such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it
5 may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier.

Various other materials may be present as coatings or otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets, pills, or capsules may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain the
10 active compound, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and flavoring such as cherry or orange flavor. Of course, any material used in preparing any dosage unit form should be pharmaceutically pure and substantially non-toxic in the amounts employed. In addition, the active compound may be incorporated
15 into sustained-release preparations and formulations. For example, sustained release dosage forms are contemplated wherein the active ingredient is bound to an ion exchange resin which, optionally, can be coated with a diffusion barrier coating to modify the release properties of the resin.
20

The active compound may also be administered parenterally or intraperitoneally. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid, polyethylene glycols, and mixtures thereof and in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to
25 prevent the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions (where water soluble) or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In
30 all cases the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or

dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and liquid polyethylene glycol, and the like), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the 5 maintenance of the required particle size in the case of dispersions and by the use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for 10 example, sugars or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by the use in the compositions of agents delaying absorption, for example, aluminium monostearate and gelatin.

Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active 15 compound in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredient into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and the required other ingredients from those 20 enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum drying the freeze-drying technique plus any additional desired ingredient from previously sterile-filtered solution thereof.

25 As used herein, "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agent, isotonic and absorption delaying agents for pharmaceutical active substances as well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the active ingredient, its use in the 30 therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the compositions.

It is especially advantageous to formulate parenteral compositions in dosage

unit form or ease of administration and uniformity of dosage. Dosage unit form as used herein refers to physically discrete units suited as unitary dosages for the mammalian subjects to be treated; each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect in association with the required pharmaceutical carrier.
5 The specifics for the novel dosage unit forms of the invention are dictated by and directly dependent on (a) the unique characteristics of the active material and the particular therapeutic effect to be achieved, and (b) the limitations inherent in the art of compounding such as active material for the treatment of disease in living subjects having a diseased condition in which
10 bodily health is impaired as herein disclosed in detail.

The principal active ingredient is compounded for convenient and effective administration in effective amounts with a suitable pharmaceutically acceptable carrier in dosage unit form as hereinbefore described. A unit dosage form can, for example, contain the principal active compound in amounts ranging from about 10 mg to about 6 g. Expressed in proportions, the active compound is generally present in from about 1 to about 750 mg/ml of carrier. In the case of compositions containing supplementary
15 active ingredients, the dosages are determined by reference to the usual dose and manner of administration of the said ingredients.
20

As used herein the term "patient" or "subject" refers to a warm blooded animal, and preferably mammals, such as, for example, cats, dogs, horses,
25 cows, pigs, mice, rats and primates, including humans. The preferred patient is a human.

The term "treat" refers to either relieving the pain associated with a disease or condition or alleviating the patient's disease or condition.

30

The compounds of the present invention are administered to a patient suffering from the aforementioned type of disorder in an analgesic effective amount. These amounts are equivalent to the therapeutically effective

amounts described hereinabove.

The following example shows the properties of SPM927 in reducing pain in a clinical trial in animals with CSD.

5

The used substance was SPM 927 which is the synonym for Harkoseride. The standard chemical nomenclature is (R)-2-acetamide-N-benzyl-3-methoxypropionamide.

10 **Example**

This study aims to demonstrate that pre-treatment with SPM 927 (3 doses) affects electrophysiological and biochemical events in a rat model of migraine (Cortical Spreading Depression, CSD). It was shown that SPM 927 treatment reduces the number of CSD-induced direct current (DC) – potentials and Calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in blood.

Materials and Methods

20 All animal experiments were carried out according to the National Institute of Health (NIH) guidelines for the care and use of laboratory animals, and approved by the Ethical Committee of the National Laboratory Animal Center, Kuopio, Finland. Altogether 77 adult male Wistar rats, purchased from Harlan, Netherlands, and weighing 250-350 g were used for the 25 experiment. Animals were housed at a standard temperature ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) and in a light-controlled environment (lights on from 7 am to 9 pm) with *ad libitum* access to food and water. Animals were grouped as follows:

- 15 rats treated with SPM 927 (3 mg/kg; i.p.) 30 min before the CSD 30 episode
- 15 rats treated with SPM 927 (10 mg/kg; i.p.) 30 min before the CSD episode
- 15 rats treated with SPM 927 (30 mg/kg; i.p.) 30 min before the CSD

episode

- 15 rats treated with Valproic acid (250 mg/kg; i.p.) 30 min before before the CSD episode
- 15 rats treated with Vehicle (2 ml/kg; i.p.) 30 min before CSD episode
- 5 • 2 sham rats without CSD episode (topical NaCl application) and without any treatment

Subgroups:

- 10 • 10 rats to DC-potential, CBF, and blood pH, pO₂, pCO₂, glucose and mean arterial pressure analysis (rats killed at 30 min after CSD, brains fresh-frozen)
- 5 rats to jugular vein cannulation (CGRP sampling) and dural as well as cortical CGRP immunocytochemistry (rats killed at 15 min after CSD)

15 Rats were anaethetized with Equithesin (3 ml/kg) and placed in a stereotactic frame. The rectal temperature was maintained at 37.0 ± 1.0 °C with a homeothermic blanket system. A polyethylene catheter was inserted into the femoral artery in order to monitor arterial blood pressure and take 20 blood samples for arterial pH, pO₂, pCO₂ and glucose. The arterial blood gases were measured with i-STAT portable clinical analyzer (I-STAT), arterial blood pressure monitored with Cardiocap II blood pressure analyzer (datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) and blood glucose with standard glucose meter (Arkray, Japan). The measurements were taken 10 min before as well 25 as 5 min after the CSD episode. The skin was opened by a medical incision and retracted laterally. Three skull burr holes were drilled in a row unilaterally. One was placed over the frontal cortex, the second frontoparietally and the third one parietally (Fig. 1). A laser-Doppler flow probe (Oxyflow, Oxford Optronics, UK) to monitor CBF and a non-invasive tungsten electrode for measuring direct current (DC) potential shifts were 30 placed in the frontal and frontoparietal burr holes on the intact dura, respectively. The laser-Doppler flow probe was positioned in an area free of large pial and dural vessels to minimize a large-vessel contribution to the

signal. For the DC-potential measurement, a reference electrode was fixed in the neck. CSDs were elicited unilaterally by placing a KCl-soaked (3.0 M) piece of filter paper on the parietal opening for 5 min. The KCl exposure was terminated by flushing the opening with saline and placing a dry piece of filter paper on the opening. The CBF and DC-potentials were monitored continuously starting from 5 minutes before CSD and continuing up to 30 min after the KCl exposure.

15 min (n=15) after cessation of the 60 min CSD episode, rats were deeply
10 anesthetized with pentobarbital, transcardially perfused first with PBS and then with 4 % paraformaldehyde in PBS. After perfusion the supratentorial dura (in toto) and coronal brain blocks were dissected and coronal brain blocks postfixed by immersion in the same fixative for 4 h. The cerebral dura was used as a whole-mount preparation and was subjected to CGRP
15 immunostaining. For the coronal brain specimens, 12 µm thick cryosections on glass slides or 40 µm thick floating sections were cut with a cryostat from the blocks that have been cryoprotected with 20% sucrose for 48 h and frozen in liquid nitrogen-cooled isopentane. Briefly, after PBS washes and blocking serum incubation, the sections were reacted with primary antibody
20 for 48 h at 4°C (rabbit anti-CGRP, Sigma RBI). The rinsed sections were incubated with biotinylated secondary antibody for 2 h (goat anti-rabbit, Vector Labs, CA) then with avidin-biotin complex for 2 h (ABC Elite Kit, Vector Labs), and the peroxidase containing avidin-biotin complex was visualized with 0.05 % Ni-diaminobenzidine (Ni-DAB) and 0.02 % H₂O₂.
25 Finally, the sections were rinsed, air-dried, coverslipped and examined with a Leica 3000RB microscope. The density of immunoreactivity was determined from 3-4 sections in each animal (3-4 different microscopic fields from dura mater).

30 Following anesthesia (before CSD), a catheter was placed into the right jugular vein. 0.250 ml of blood was taken through the catheter for baseline measurement. For time course experiments further samples were taken at 10-15 and 20-25 min following initiation of CSD. Samples were stored in

- 35 -

- prepared Eppendorf tubes containing the protease inhibitors aprotinin (1000 KU, Bayer, Germany) and Pefabloc™ (1 mg/ml, Boehringer Mannheim, Germany), immediately cold centrifuged and stored at -80 °C. The samples were acidified with trifluoroacetic acid and centrifuged at 6000 g for 20 min.
- 5 The supernatant was extracted with Sep-Pak C-18 cartridges (Millipore, Waters, UK). Eluates were concentrated (dried) and dissolved in EIA buffer. CGRP concentrations were detected using a commercial CGRP EIA kit (S-3006, Bachem Distribution GmbH) according to the manufacturer's instructions.

10

- All values were calculated as mean ± standard deviation (SD) and differences were considered to be statistically significant as the P<0.05 level. Statistical analysis was performed using StatsDirect statistical software. Differences among means were analyzed by using one-way
15 analysis of variance (ANOVA). Dunnet's post-hoc test was applied for multiple comparisons with a control group.

Results

- 20 It is shown that SPM 927:
- suppresses cortical spreading depression (Table 1)
 - reduces CSD induced release of CGRP in blood over time (Table 2)

Table I SPM 927 suppresses cortical spreading depression, i.e. reduces the number of direct current (DC) potentials

Group	Number of DC
Saline (n = 10)	4.5 ± 0.6
SPM 927 (3 mg/kg) (n = 10)	4.2 ± 0.4
SPM 927 (10 mg/kg) (n = 10)	3.3 ± 0.4
SPM 927 (30 mg/kg) (n = 10)	3.5 ± 0.6
Valproic acid (250 mg/kg) (n = 10)	3.7 ± 0.3

Table II SPM 927 reduces cortical spreading depression (CSD) induced CGRP release expressed as percent of baseline levels during the first 25 min after induction of CSD.

Group	Baseline	10-15 min	20-25 min
Saline (n = 5)	100 ± 0%	150 ± 30%	190 ± 24%
SPM 927 (3 mg/kg) (n = 5)	100 ± 0%	126 ± 45%	35 ± 7%
SPM 927 (10 mg/kg) (n = 5)	100 ± 0%	114 ± 27%	66 ± 31%
SPM 927 (30 mg/kg) (n = 5)	100 ± 0%	92 ± 53%	71 ± 12%
Valproic acid (250 mg/kg) (n = 5)	100 ± 0%	56 ± 8%	71 ± 15%

5

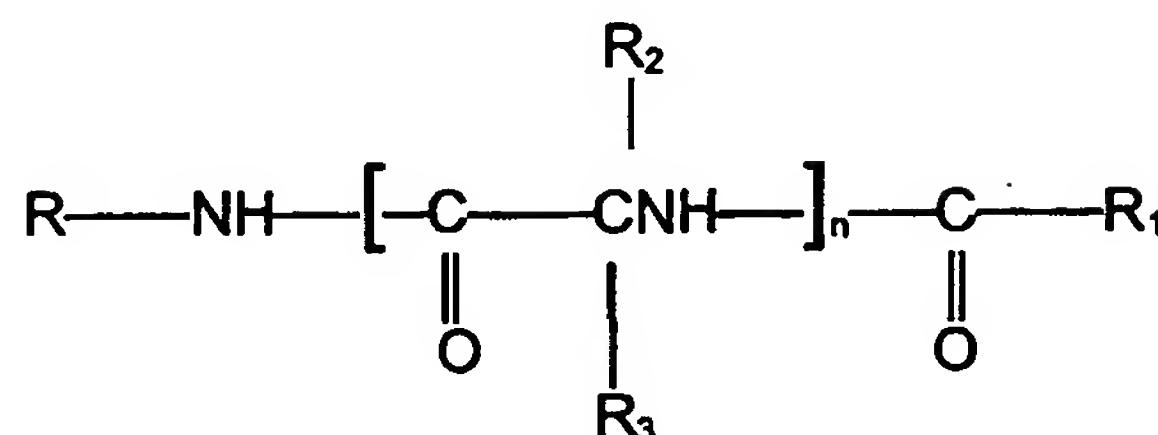
Conclusion

These results demonstrate that SPM 927 is useful for the treatment of acute migraine, for the prophylactic treatment of migraine and for the treatment of
10 other forms of chronic headache or/and CSD-associated disorders.

Claims**1. Use of a compound having the Formula (Ib)**

5

10

**Formula (Ib)**

15

wherein

20

R is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl, aryl lower alkyl, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, lower cycloalkyl or lower cycloalkyl lower alkyl, and R is unsubstituted or is substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group;

25

R₁ is hydrogen or lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl, aryl, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, heterocyclic, lower cycloalkyl, lower cycloalkyl lower alkyl, each unsubstituted or substituted with at least one electron donating group or/and at least one electron withdrawing group;

30

R₂ and R₃ are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl, aryl, halo, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic, lower cycloalkyl, lower cycloalkyl lower alkyl, or Z-Y wherein R₂ and R₃ may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group; and wherein heterocyclic in R₂ and R₃ is furyl, thieryl, pyrazolyl, pyrrolyl, methylpyrrolyl, imidazolyl, indolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, piperidyl, pyrrolinyl, piperazinyl, quinolyl,

5 triazolyl, tetrazolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl, morpholiny, benzoxazolyl, tetrahydrofuryl, pyranyl, indazolyl, purinyl, indolinyl, pyrazolindinyl, imidazolinyl, imidazolindinyl, pyrrolidinyl, furazanyl, N-methylindolyl, methylfuryl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridyl, epoxy, aziridino, oxetanyl, azetidinyl or, when N is present in the heterocyclic, an N-oxide thereof;

Z is O, S, S(O)_a, NR₄, NR₆' or PR₄ or a chemical bond;

10 Y is hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halo, heterocyclic, heterocyclic lower alkyl, lower alkyl heterocyclic and Y may be unsubstituted or substituted with at least one electron donating group or/and at least one an electron withdrawing group, wherein heterocyclic has the same meaning as in
15 R₂ or R₃ and, provided that when Y is halo, Z is a chemical bond, or ZY taken together is NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇, or N⁺R₅R₆R₇,

20 NR₄C-R₅, SCR₅, NR₄C-OR₅, SC-OR₅, NR₄NR₅-C-O R₆;


25 R₆' is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl which may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group;

30 R₄, R₅ and R₆ are independently hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl, wherein R₄, R₅ and R₆ may independently be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group; and

R₇ is R₈ or COOR₈ or COR₈, which R₇ may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group;

R₈ is hydrogen or lower alkyl, or aryl lower alkyl, and the aryl or alkyl group may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group or/and at least one electron donating group; and

5 n is 1-4; and
a is 1-3,

or of a pharmaceutically acceptable salt thereof,

10 for the preparation of a pharmaceutical composition useful for the prevention, alleviation or/and treatment of headache or/and painful conditions associated with or/and caused by cortical spreading depression (CSD).

- 15 2. Use according to claim 1, wherein wherein the headache is chronic headache.
3. Use according to claims 1 or 2, wherein the headache is migraine.
- 20 4. Use according to claim 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of acute migraine.
5. Use according to any one of claims 1 to 4, wherein one of R₂ and R₃ is hydrogen.
6. Use according to any one of claims 1 to 5 wherein n is 1.
7. Use according to any one of claims 1 to 6 wherein at least one of R₂ and R₃ is hydrogen and n is 1.
8. Use according to any one of claims 1 to 7 wherein R is aryl lower alkyl and R₁ is lower alkyl.

- 40 -

9. Use according to any one of claims 1 to 8 wherein
 R₂ and R₃ are independently hydrogen, lower alkyl, or ZY;
 Z is O, NR₄ or PR₄;
 Y is hydrogen or lower alkyl or
 5 ZY is NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, NR₄C-R₅ or NR₄C-OR₅.
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$

10. Use according to claim 9 wherein R₂ is hydrogen and R₃ is lower alkyl, or ZY;
 10 Z is O, NR₄ or PR₄;
 Y is hydrogen or lower alkyl;
 ZY is NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, NR₄C-R₅ or NR₄C-OR₅.
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$

11. Use according to claim 9 wherein R₂ is hydrogen and R₃ is lower alkyl, which may be substituted or unsubstituted with at least one electron donating group or/and at least one electron withdrawing group,
 20 NR₄OR₅, or/and ONR₄R₇.

12. Use according to claim 9 wherein R₃ is lower alkyl which is unsubstituted or substituted with hydroxy or lower alkoxy, NR₄OR₅ or/and ONR₄R₇, wherein R₄, R₅ and R₇ are independently hydrogen or lower alkyl, R is aryl lower alkyl, which aryl group may be unsubstituted or substituted with at least one electron withdrawing group and R₁ is lower alkyl.
 25

13. Use according to claim 12 wherein aryl is phenyl and is unsubstituted or substituted with halo.
 30

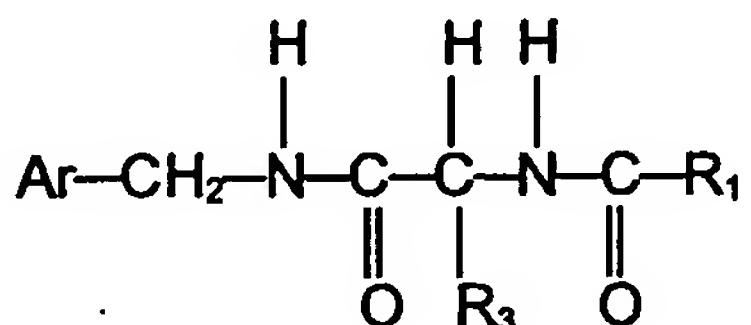
14. Use according to any one of claims 1 to 13 wherein the compound is
 (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxy-propionamide;
 O-methyl-N-acetyl-D-serine-m-fluorobenzylamide;
 35 O-methyl-N-acetyl-D-serine-p-fluorobenzylamide;

- 41 -

N-acetyl-D-phenylglycinebenzylamide;
 D-1,2-(N, O-dimethylhydroxylamino)-2-acetamide acetic acid
 benzylamide;
 D-1,2-(O-methylhydroxylamino)-2-acetamido acetic acid benzylamide.

15. Use of any one of claims 1 to 14 where in the compound has the Formula (IIb)

10



Formula (IIb)

wherein

Ar is phenyl which is unsubstituted or substituted with at least one halo group;

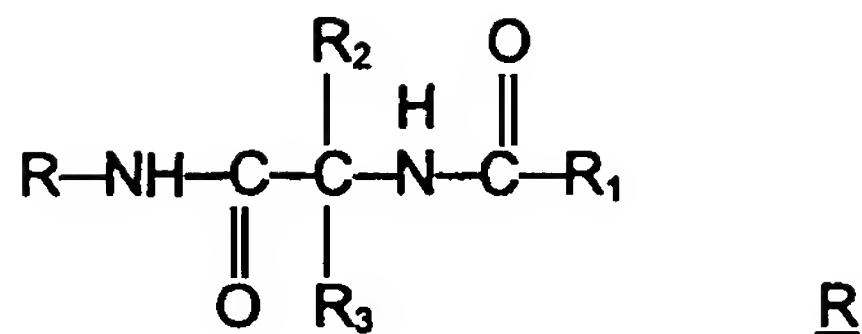
20

R₃ is CH₂-Q, wherein Q is lower alkoxy containing 1-3 carbon atoms and R₁ is lower alkyl containing 1-3 carbon atoms

or of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. Use according to claim 15 wherein Ar is unsubstituted phenyl.
17. Use according to claims 15 or 16 wherein halo is fluoro.
- 30 18. Use according to any one of claims 15 to 17 wherein R₃ is CH₂-Q, wherein Q is alkoxy containing 1-3 carbon atoms and Ar is unsubstituted phenyl.
- 35 19. Use of any one of claims 1 to 18, wherein the compound is in the R configuration having the formula

5



wherein

10 R is benzyl which is unsubstituted or substituted with at least one halo group;

R₃ is CH₂-Q, wherein Q is lower alkoxy containing 1-3 carbon atoms and R₁ is methyl

15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 20. Use according to claim 19 which is substantially enantiopure.
- 21. Use according to claims 19 or 20 wherein R is unsubstituted benzyl.
- 22. Use according to claims 19 to 21 wherein halo is fluoro.
- 23. Use according to claims 19 to 22 wherein R₃ is CH₂-Q, wherein Q is alkoxy containing 1-3 carbon atoms and R is unsubstituted benzyl.
- 24. Use according to any one of claims 1 to 4, wherein the compound of Formula (Ib) is (R)-2-Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25. Use according to claim 24 wherein the compound is substantially enantiopure.
- 26. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is prepared for treatment with doses of the

35

- 43 -

compound of at least 100 mg/day, preferably of at least 200 mg/day, more preferably of at least 300 mg/day, most preferably of at least 400 mg/day.

- 5 27. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is prepared for treatment with doses of the compound of at a maximum 6 g/day, preferably of at a maximum 3 g/day, more preferably of at a maximum 1 g/day and most preferably of at a maximum 400 mg/day.
28. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is prepared for treatment with increasing daily doses until a predetermined daily dose is reached which is maintained during the further treatment.
29. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is prepared for treatment in three doses per day, preferably two doses per day, more preferably in a single dose per day.
30. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is prepared for an administration resulting in a plasma concentration of 7 to 8 µg/ml (trough) and 9 to 12 µg/ml (peak), calculated as an average over a plurality of treated subjects.
31. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is prepared for treatment for at least one week, preferably at least two weeks, more preferably at least four weeks, most preferably at least eight weeks.
32. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition is prepared for oral administration.

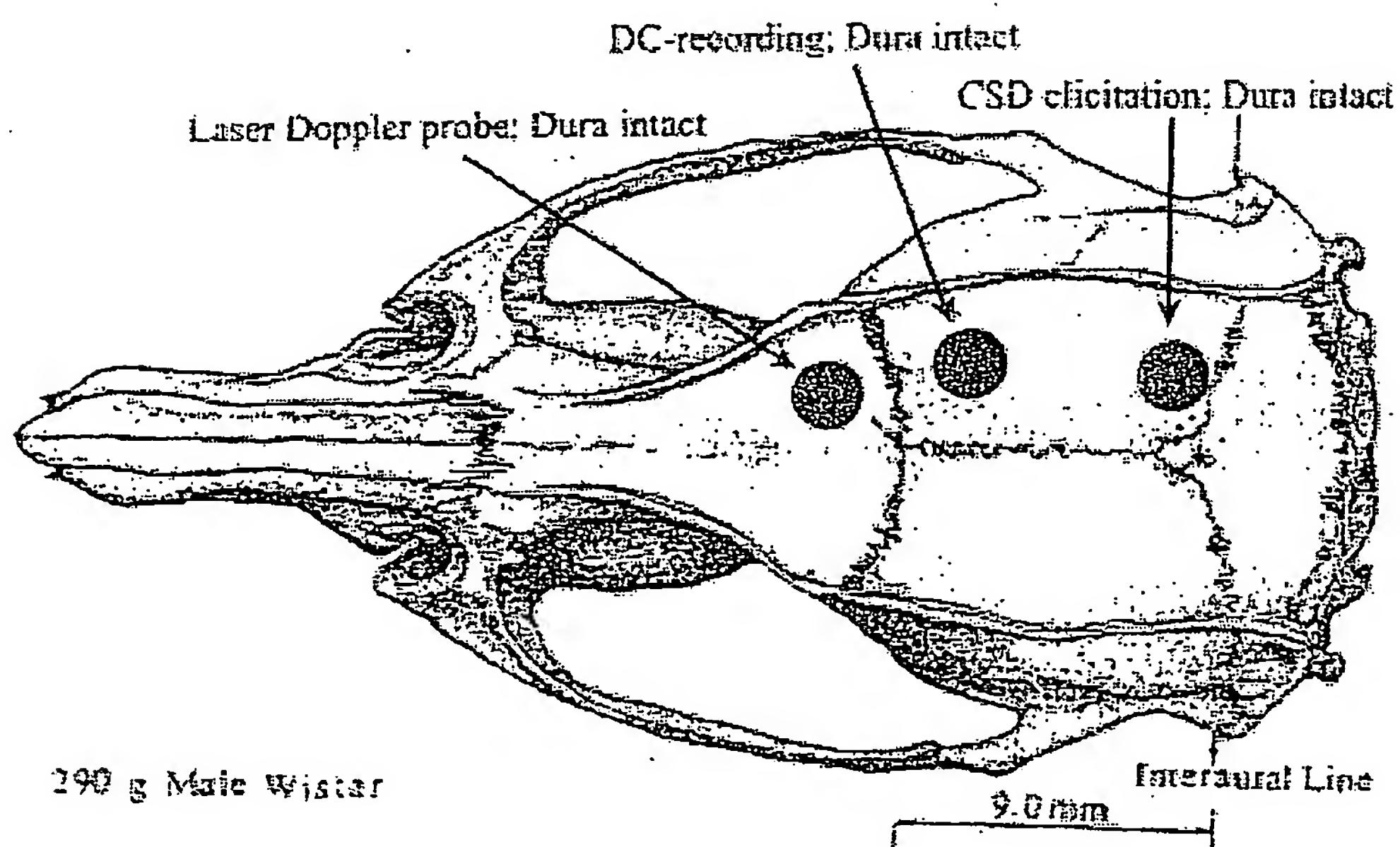
- 44 -

33. Use according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition comprises a further active agent for the prevention, alleviation or/and treatment of headache or/and CSD-associated disorders.
34. Use according to claim 33 wherein the pharmaceutical composition comprises a single dose form or comprises a separate dose form comprising a first composition comprising a compound as defined in any of the claims 1 and 5 to 25 and a second composition for the prevention, alleviation or/and the treatment of headache or/and CSD-associated disorders.
10
35. Use according to any one of the preceding claims wherein the pharmaceutical composition is prepared for administration in mammals.
36. Use according to claim 35 wherein the pharmaceutical composition is prepared for administration in humans.
37. A pharmaceutical composition comprising
20 (a) a compound as defined in any of the claims 1 and 5 to 25, and
 (b) a further active agent for the prevention, alleviation or/and treatment of headache or/and CSD-associated disorders.
38. The pharmaceutical composition according to claim 37 which is a single dose form or comprises a separate dose form comprising a first composition comprising a compound as defined in any of the claims 1
25 and 5 to 25 and a second composition for the prevention, alleviation or/and the treatment of headache or/and CSD-associated disorders.

1/1

Figure 1

The Experimental Setting (modified from Paxinos and Watson rat brain atlas)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K38/05 A61P25/06 A61K31/16 A61K31/165		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 02/15922 A (RESEARCH CORPORATION TECHNOLOGIES, INC) 28 February 2002 (2002-02-28) claims 1,15,20,34 page 1, line 10 - page 2, line 2 page 17, line 34 - page 18, line 7 page 27, line 19 - page 29, line 13 page 30, line 32 - page 31, line 6 page 50, line 25 - line 34 page 55, line 20 - line 26 page 56, line 24 - page 57, line 12</p> <p>-----</p> <p>WO 02/074297 A (SCHWARZ PHARMA AG; SELVE, NORMA) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application abstract</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	1-38
A		1-38
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
9 June 2005	17/06/2005	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Langer, O	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/004047

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/074784 A (SCHWARZ PHARMA AG; SELVE, NORMA) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application abstract -----	1-38
A	US 5 773 475 A (KOHN ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30) cited in the application the whole document -----	1-38
A	US 5 378 729 A (KOHN ET AL) 3 January 1995 (1995-01-03) cited in the application abstract -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004047

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0215922	A	28-02-2002		AU 8676301 A CA 2419285 A1 EP 1365787 A2 EP 1486205 A1 EP 1486206 A1 JP 2004506692 T WO 0215922 A2 US 2004097416 A1 US 2004087508 A1 US 2002086828 A1		04-03-2002 28-02-2002 03-12-2003 15-12-2004 15-12-2004 04-03-2004 28-02-2002 20-05-2004 06-05-2004 04-07-2002
WO 02074297	A	26-09-2002		EP 1243263 A1 AT 228358 T BR 0208141 A CA 2430470 A1 CN 1498104 A DE 60100055 D1 DE 60100055 T2 DK 1243263 T3 WO 02074297 A1 EP 1383487 A1 ES 2185606 T3 HK 1048763 A1 HU 0303983 A2 JP 2004524337 T MX PA03006438 A NO 20033918 A PT 1243263 T SI 21169 A SK 12902003 A3 US 2004220077 A1 ZA 200303319 A		25-09-2002 15-12-2002 02-03-2004 26-09-2002 19-05-2004 09-01-2003 24-07-2003 17-03-2003 26-09-2002 28-01-2004 01-05-2003 01-08-2003 28-04-2004 12-08-2004 24-05-2004 04-09-2003 31-03-2003 31-10-2003 08-06-2004 04-11-2004 08-07-2003
WO 02074784	A	26-09-2002		EP 1243262 A1 AU 2002257681 A2 BR 0205823 A CA 2419397 A1 CN 1498103 A CZ 20032763 A3 WO 02074784 A2 EP 1373300 A2 HU 0303600 A2 JP 2004524340 T MX PA03008467 A NO 20033629 A NZ 523865 A PL 362985 A1 SI 21170 A SK 12832003 A3 US 2003171300 A1 US 2005085423 A1 ZA 200300858 A		25-09-2002 03-10-2002 21-10-2003 26-09-2002 19-05-2004 14-01-2004 26-09-2002 02-01-2004 01-03-2004 12-08-2004 08-12-2003 15-08-2003 24-12-2004 15-11-2004 31-10-2003 03-02-2004 11-09-2003 21-04-2005 09-07-2003
US 5773475	A	30-06-1998		US RE38551 E1 US 6048899 A		06-07-2004 11-04-2000
US 5378729	A	03-01-1995		AT 161824 T AU 657985 B2		15-01-1998 30-03-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5378729 A		AU 2162192 A	08-01-1993
		CA 2110693 A1	10-12-1992
		DE 69223965 D1	12-02-1998
		DE 69223965 T2	30-04-1998
		EP 0592490 A1	20-04-1994
		JP 6510985 T	08-12-1994
		JP 3330374 B2	30-09-2002
		JP 2002241355 A	28-08-2002
		US 5654301 A	05-08-1997
		WO 9221648 A1	10-12-1992
		AT 214384 T	15-03-2002
		AU 641160 B2	16-09-1993
		AU 5519590 A	28-02-1991
		CA 2017217 A1	19-11-1990
		DE 69033931 D1	18-04-2002
		DE 69033931 T2	28-11-2002
		DK 400440 T3	01-07-2002
		EP 0400440 A1	05-12-1990
		ES 2171389 T3	16-09-2002
		JP 3506045 T	26-12-1991
		NZ 233728 A	28-04-1993
		PT 94103 A ,B	08-01-1991
		WO 9015069 A2	13-12-1990
		AT 92315 T	15-08-1993
		CA 1340904 C	22-02-2000
		DE 3786865 D1	09-09-1993
		DE 3786865 T2	09-12-1993
		DK 526087 A	08-04-1988
		EP 0263506 A2	13-04-1988
		ES 2005042 A6	16-02-1989
		ES 2058085 T3	01-11-1994
		GR 871549 A1	12-02-1988
		IE 61437 B1	02-11-1994
		JP 2580196 B2	12-02-1997
		JP 63132832 A	04-06-1988
		NZ 222045 A	27-10-1989
		PT 85869 A ,B	01-11-1987
		AT 62222 T	15-04-1991
		AU 596573 B2	10-05-1990
		AU 5371186 A	21-08-1986
		CA 1340902 C	22-02-2000
		DE 3678469 D1	08-05-1991
		DK 72686 A	16-08-1986
		EP 0194464 A1	17-09-1986
		ES 8708142 A1	01-12-1987
		GR 860455 A1	18-06-1986
		IE 58422 B1	22-09-1993
		JP 1972065 C	27-09-1995

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 239/52, 239/60, 239/34, 239/70, 405/12, A61K 31/505		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/38981 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Oktober 1997 (23.10.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01688 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. April 1997 (04.04.97)		(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).	
(30) Prioritätsdaten: 196 14 533.3 12. April 1996 (12.04.96) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KR, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Stettiner Ring 24, D-61381 Friedrichsdorf (DE). BAUMANN, Ernst [DE/DE]; Falkenstrasse 6a, D-67373 Dudenhofen (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Rieger Weg 14, D-68239 Mannheim (DE). RIECHERS, Hartmut [DE/DE]; Müller-Thurgau-Weg 5, D-67435 Neustadt (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr.-Eduard-Orth-Strasse 13, D-67346 Speyer (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NOVEL α-HYDROXYLIC ACID DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE			
(54) Bezeichnung: NEUE α-HYDROXYSÄUREDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			
(57) Abstract			
The present invention relates to carboxylic acid derivatives of the formula (I) in which the radicals have the meaning given in the description, the production of these compounds and their use as medicaments.			
(57) Zusammenfassung			
Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei die Reste die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung als Arzneimittel.			

EV 327048892 US

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	PR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mail	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun		Korea	PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Neue α -Hydroxysäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

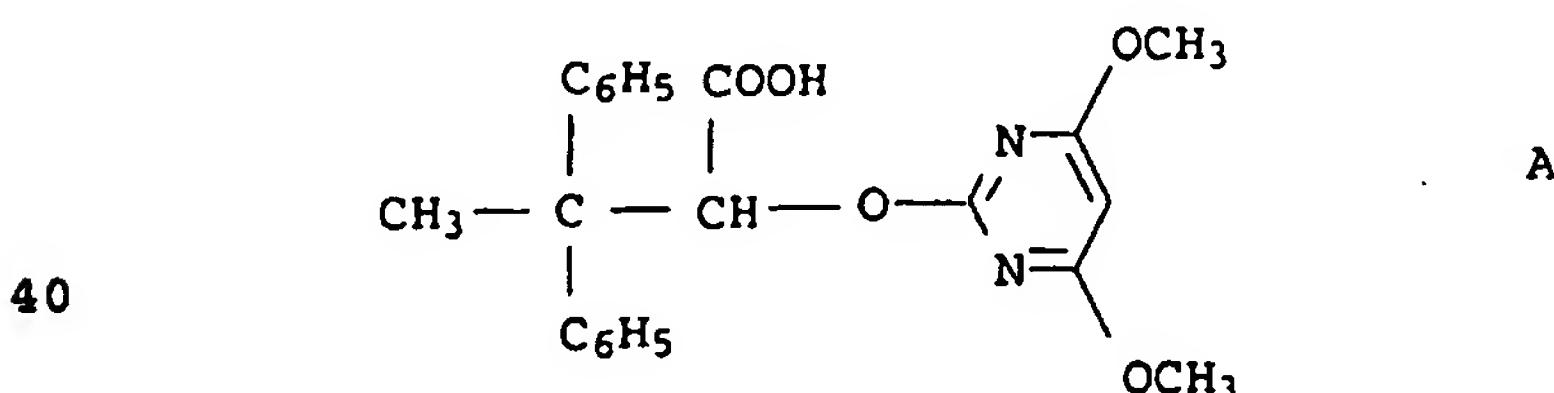
Die vorliegende Erfindung betrifft neue α -Hydroxysäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das
10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.
Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3.
Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle
Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-
konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es
15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endo-
thelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415,
1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res.
Commun., 154, 868-875, 1988).

20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine
anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen
Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur
berichtet, ist Endothelin in eine Reihe von Krankheiten invol-
viert; dazu zählen Hypertonie, Myokardinfarkt, Herzversagen,
25 Nierenversagen, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale
Vasospasmen, Atherosklerose, Schlaganfall, benigne Prostatahyper-
trophie und Asthma (Japan J. Hypertension 12, 79 (1989), J. Va-
scular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264,
2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205
30 (1989), N. Engl. J. Med. 328 1732 (1993), Nephton 66, 373 (1994),
Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Car-
dist. 27, A234 (1995), Cancer Research 56, 663 (1996)).

Eine Verbindung mit der Formel A

35



45

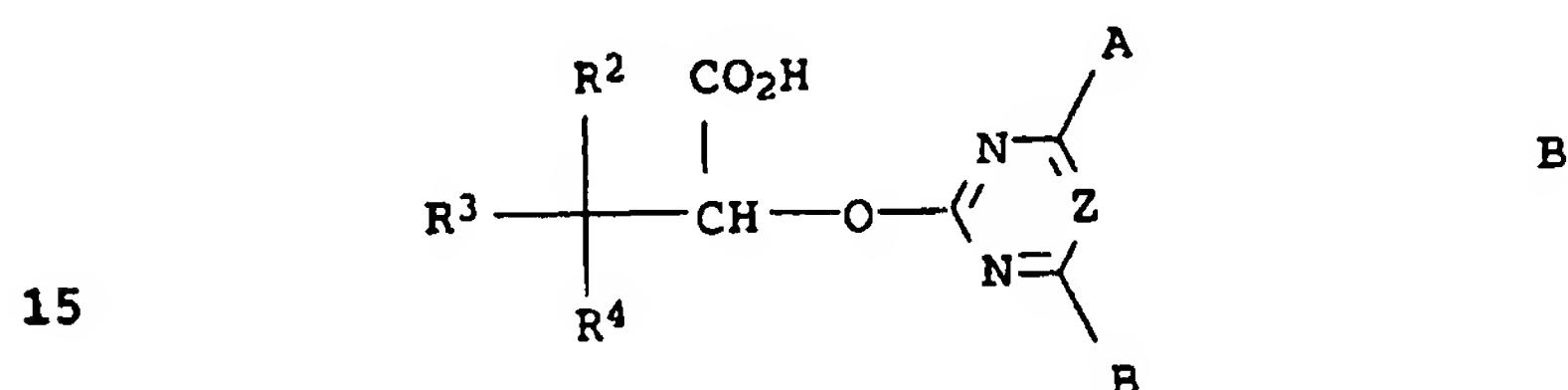
2

ist in der europäischen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen P 44 36 851.8 genannt (Seite 32, Verbindung I-28). Diese Verbindung ist jedoch nach dem in dieser Patentanmeldung genannten Herstellverfahren nicht herstellbar.

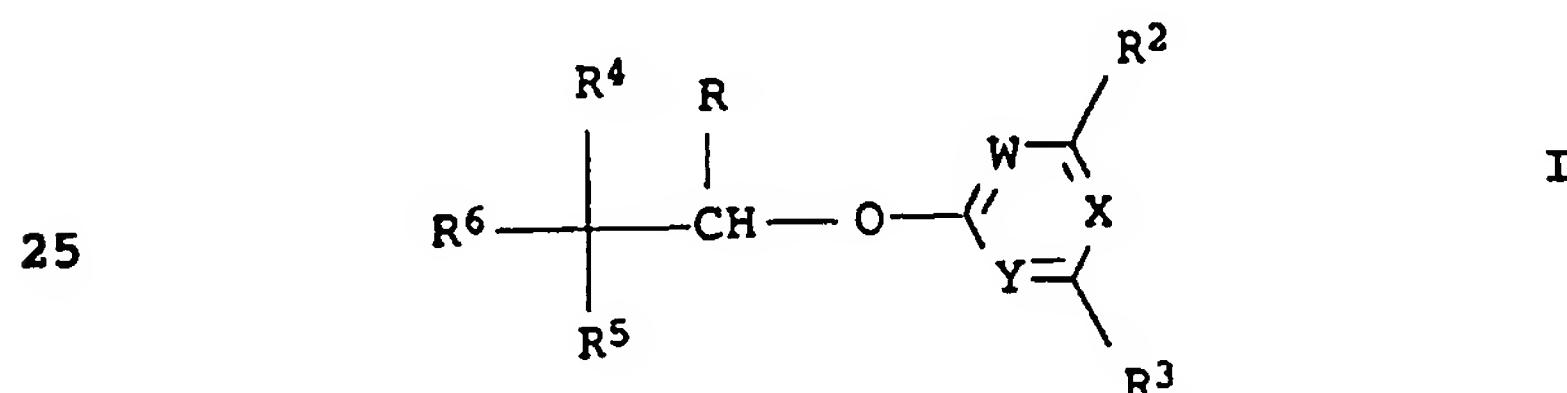
5

Verbindungen der Formel B, worin R³ beispielsweise Phenyl sein kann und R² und R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen können, sind in dem europäischen Patent mit der Nummer 0 347 811 B1 als herbizid wirksame Substanzen beschrieben.

10



Gegenstand der Erfindung sind die α-Hydroxycarbonsäurederivate
20 der Formel I



30 in der R eine Formylgruppe, ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysbaren Rest bedeutet. Beispielsweise steht R für eine Gruppe



in der R¹ folgende Bedeutung hat:

40 a) Wasserstoff

b) eine Succinylimidoxygruppe

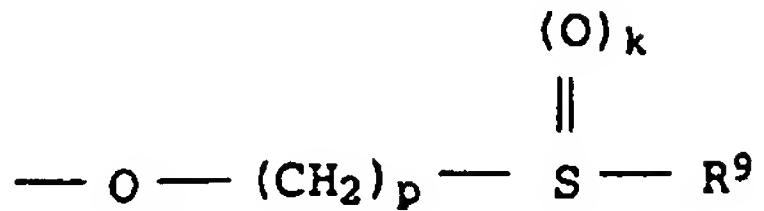
c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl- Imidazolyl und Triazolyl,
45 welcher ein bis zwei Halogenatome oder ein bis zwei

3

$C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl-}$ oder ein bis zwei $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxygruppen}$ tragen kann;

d) R^1 ferner eine Gruppe

5



10

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R^9 für

15 $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_7\text{-Cycloalkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Alkenyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Alkinyl}$ oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

Halogen, Nitro, Cyano, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $-C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkyl}$, Hydroxy, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylthio}$, Mercapto, Amino, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylamino}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Dialkylamino}$;

20

e) R^1 ferner ein Rest OR^{10} , worin R^{10} bedeutet:

25 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium sowie physiologisch verträgliche Alkylammoniumion oder das Ammoniumion.

$C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl,

30

$C_1\text{-}C_8\text{-Alkyl}$, insbesondere $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$ wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl;

35

$CH_2\text{-Phenyl}$, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkyl}$, Hydroxy, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxy}$, Mercapto, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylthio}$, Amino, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylamino}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Dialkylamino}$,

40

eine $C_3\text{-}C_6\text{-Alkenyl}$ - oder eine $C_3\text{-}C_6\text{-Alkinylgruppe}$, wobei diese Gruppe ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

45

R^{10} kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgende Reste tragen kann: Nitro, Cyano, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkyl}$, Hydroxy,

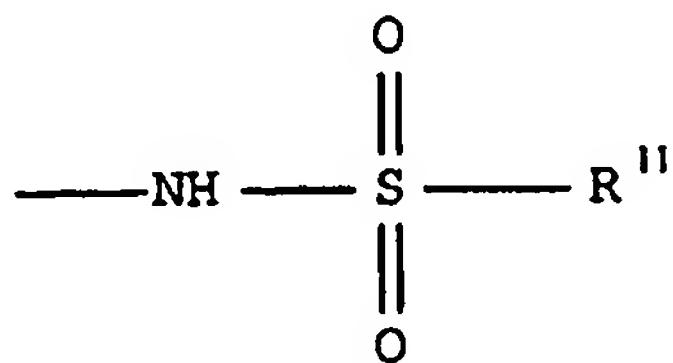
4

C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkyl-amino, C₁-C₄-Dialkylamino;

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 10 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 15 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlor-imidazol-1-yl;

f) R¹ ferner ein Rest

20



25

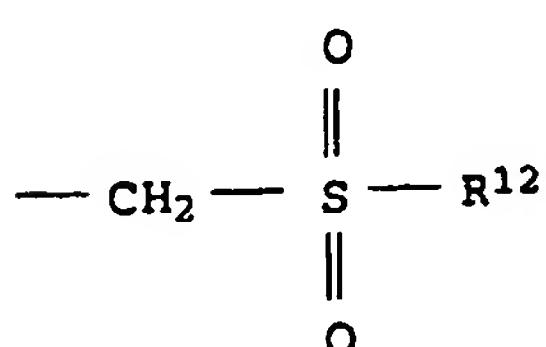
worin R¹¹ bedeutet:

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl 30 wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vor- 35 stehend genannt;

g) R¹ ein Rest

40

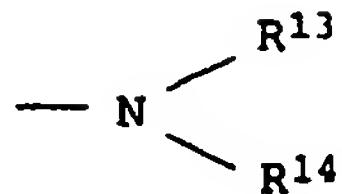


45

worin R¹² die gleiche Bedeutung hat wie R¹¹;

h) ferner kann R¹ bedeuten

5



10

wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

15

Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Alkanyl, C₃-C₇-Alkinyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert, wie oben beschrieben,

20

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, z.B. Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann wie -(CH₂)₄- , -(CH₂)₅- , -(CH₂)₆- , -(CH₂)₇- , -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- , -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- , -CH₂-NH-(CH₂)₂- , -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂- .

Die übrigen Substituenten haben folgende Bedeutung:

25

W Stickstoff oder C-NO₂, ferner kann W für eine CH-Gruppe stehen, wenn ein oder mehrere der Substituenten R², R³, R¹⁵ und/oder R¹⁶ eine Nitrogruppe bedeuten, oder wenn X und/oder Y Stickstoff bedeuten;

30

R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-alkoxy, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, Cyano, Phenyl, optional ein- bis dreifach substituiert mit Halogen, Hydroxy, Amino, Mono- oder Dialkyl (C₁-C₃) -amino, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Mercapto oder C₁-C₃-Alkylthio, Carboxyl, C₁-C₃-Alkylcarboxyl;

35

oder

40

ein fünf- oder sechsgliedriges Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis drei Substituenten trägt, wie oben beschrieben;

45

Weiterhin kann R² mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und X einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom wie Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ersetzt

6

sein kann und der ein- bis dreifach durch folgende Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino;

5

- x Stickstoff oder CR¹⁵, worin R¹⁵ Wasserstoff, Nitro, C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₅-Alkenyl, optional ein- bis zweimal substituiert mit Hydroxy, Carboxy oder Phenyl, das wiederum substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Carboxy; C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Phenyl, Hydroxy, Mercapto, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Cyano oder Carboxy bedeutet;

15 ferner kann CR¹⁵ mit R² zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft sein, wie oben beschrieben, oder CR¹⁵ kann mit R³ und dessen benachbartem Kohlenstoffatom einen 5- oder 20 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann, der 5- oder 6-gliedrige Ring kann optional ein- bis dreifach mit folgenden Resten substituiert sein:

25 Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino oder Carboxy; Stickstoff im 5-Ring kann auch durch eine Formyl- oder Acetylgruppe substituiert sein;

30 R³ kann dieselbe Bedeutung haben wie R², R² und R³ können gleich oder verschieden sein; ferner kann R³ mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und mit X einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben; ferner kann R³ mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und Y zusammen einen 5- oder 35 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann; der 5- oder 6-gliedrige Ring kann optional ein- bis dreifach mit folgenden Resten substituiert sein;

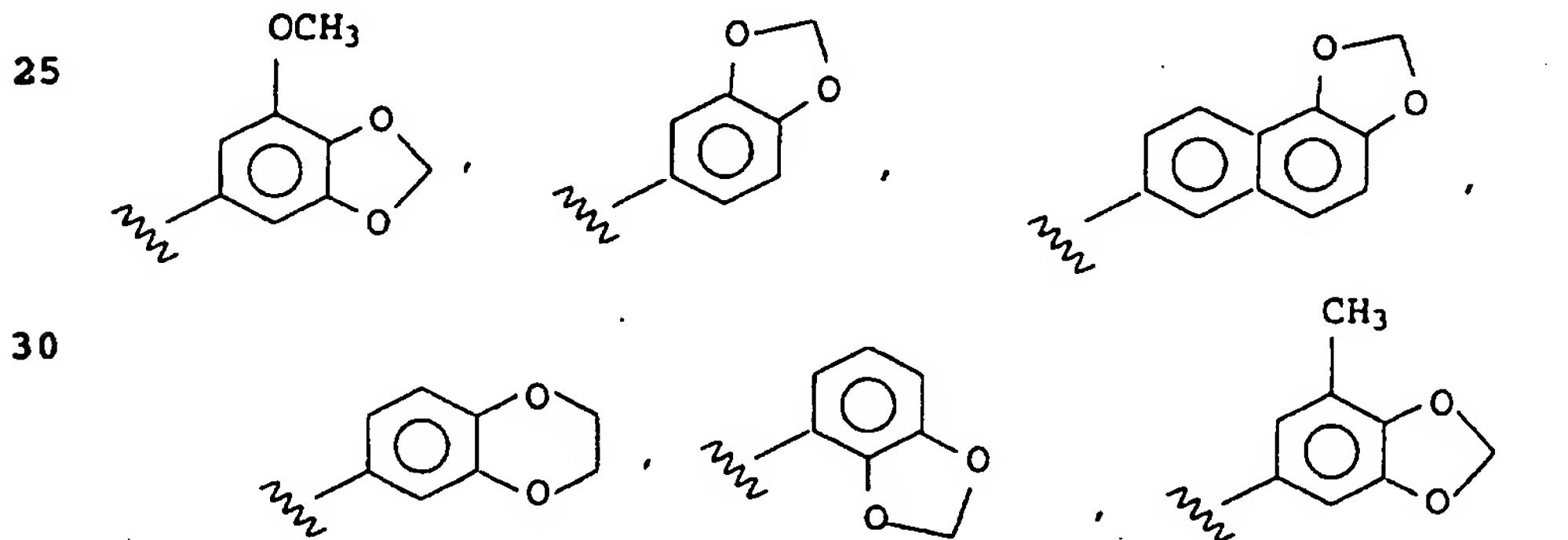
40 Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino oder Carboxy; Stickstoff im 5-Ring kann auch durch eine Formyl- oder Acetylgruppe substituiert sein;

45

y Stickstoff oder CR¹⁶, worin R¹⁶ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy, C₁-C₅-Alkylthio, Nitro, Phenyl, Hydroxy, Halogen, Cyano, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Mercapto oder Carboxy bedeutet oder CR¹⁶ zusammen mit R³ und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bildet, wie oben beschrieben;

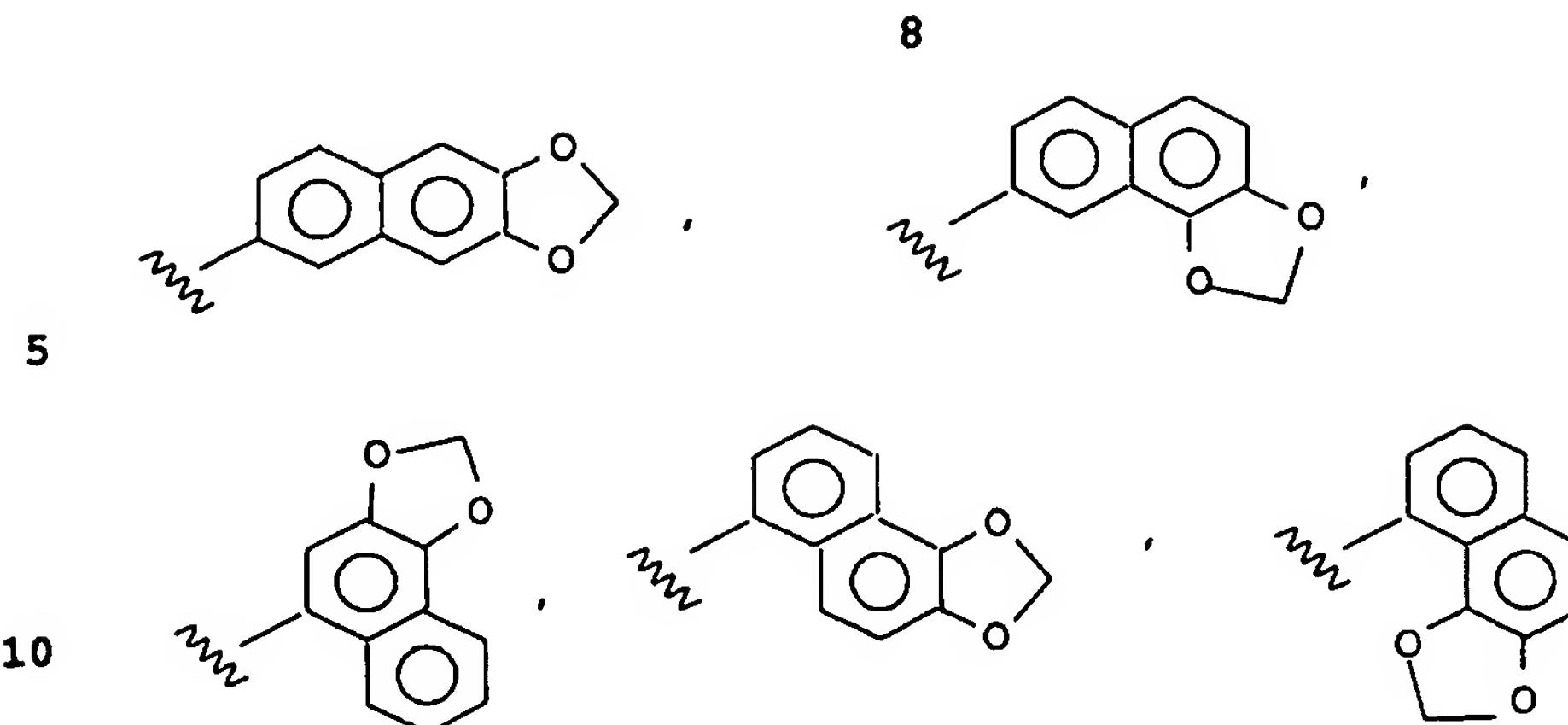
R⁴ steht für Phenyl, Naphthyl, Dihydro- oder Tetrahydronaphthyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann:
 Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, Phenyl, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, wobei zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit diesen einen über eine Alkylen- oder Alkyldengruppe verbundenen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, bei dem ein oder mehrere Methylen oder Methylidengruppen durch Sauerstoff ersetzt sein können wie zum Beispiel: -(CH₂)₃- , -(CH₂)₄- , -CH=CH-O- , -O-CH₂-O- , -O-(CH₂)₂-O-CH=CH-CH₂- oder -O-CH=CH-O- ;

beispielsweise kann R⁴ für folgende Reste stehen:



40

45



weiterhin kann R⁴ ein fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaromaten bedeuten, enthaltend ein Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

außerdem können R⁴ und R⁵ Phenylgruppen sein, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

25 R^5 kann dieselbe Bedeutung haben wie R^4 , wobei R^4 und R^5 gleich oder verschieden sein können;

R⁶ steht für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder
30 C₃-C₈-Alkinyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach
substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano,
C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, Carboxy, C₁-C₄-Alkylcarboxy, C₁-C₄-Alkyl-
35 carbonyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino oder
Phenyl, bzw. Naphthyl, das seinerseits ein- oder mehrfach
substituiert sein kann durch: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy,
C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogen-
alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino,
C₁-C₄-Dialkylamino oder Phenoxy.

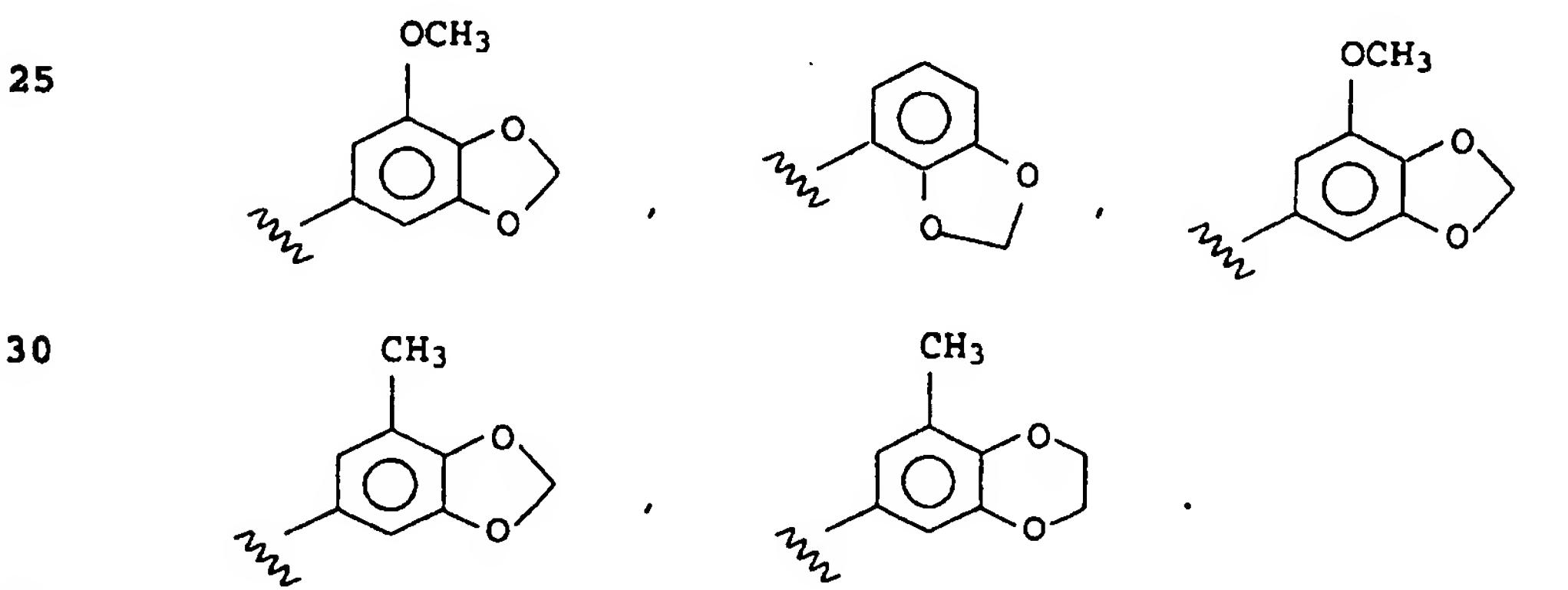
40 Ferner steht R⁶ für C₁-C₄-Alkyl, das durch Phenylmethoxy oder Phenoxy substituiert ist, worin die Phenylgruppe ein- oder zweifach durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann.

45

weiterhin steht R⁶ auch für eine C₁-C₈-Alkyl-, C₃-C₈-Alkenyl- oder C₃-C₈-Alkinylkette, die durch einen der folgenden Reste substituiert ist:

- 5 Heteroaryl oder Heteroaryloxy, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können:
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 10
- 15 Phenyl, Naphthyl, das seinerseits ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogen-alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino oder Phenoxy;
- 20

oder einer der folgenden Reste:



Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung II, können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine 40 Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

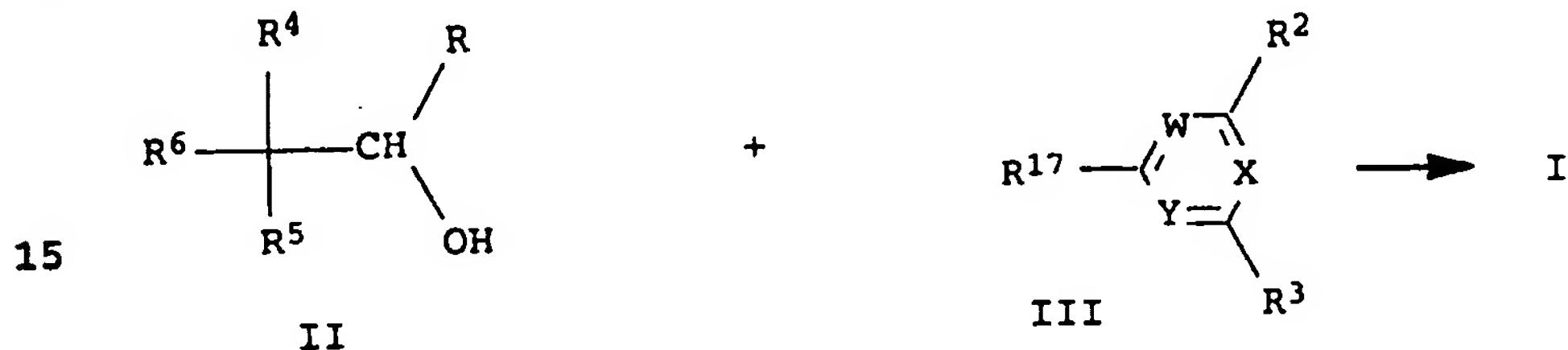
10

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Aminosäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt durch Umsetzung eines Hydroxysäurederivats II, in der die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III.

10



in der R¹⁷ Halogen oder R¹⁸ -SO₂- bedeutet, wobei R¹⁸ C₁-C₄-Alkyl,
20 C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann.

Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes II bewirkt, in einem
25 Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetra-chlorid, Ethylenchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, und Basen, wie zum Beispiel Pyridin, N-Methylpyrrolidon, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon. Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

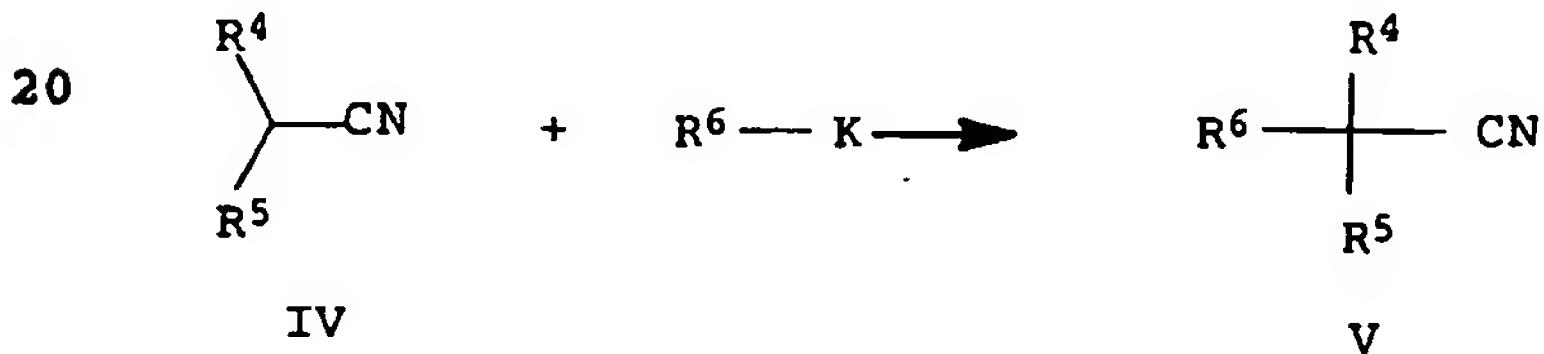
11

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkali-metallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,

5 eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkali amid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid, oder tertiäre Amine, z.B. Triethylamin, Pyridin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan dienen.

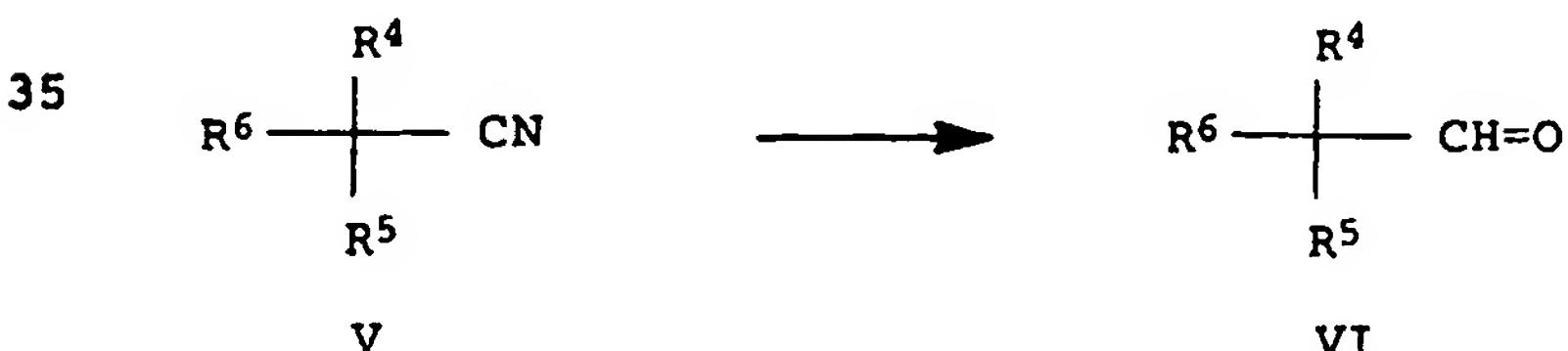
10 Verbindungen der Formel II, soweit sie nicht bekannt sind, sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie können nach bekannter Art hergestellt werden.

Beispielsweise können Verbindungen der Formel II hergestellt
15 werden, indem ein Nitril der Formel IV durch Alkylierung mit
Hilfe einer Base und einer Verbindung $R^6\text{-K}$ in ein Nitril V über-
führt wird,



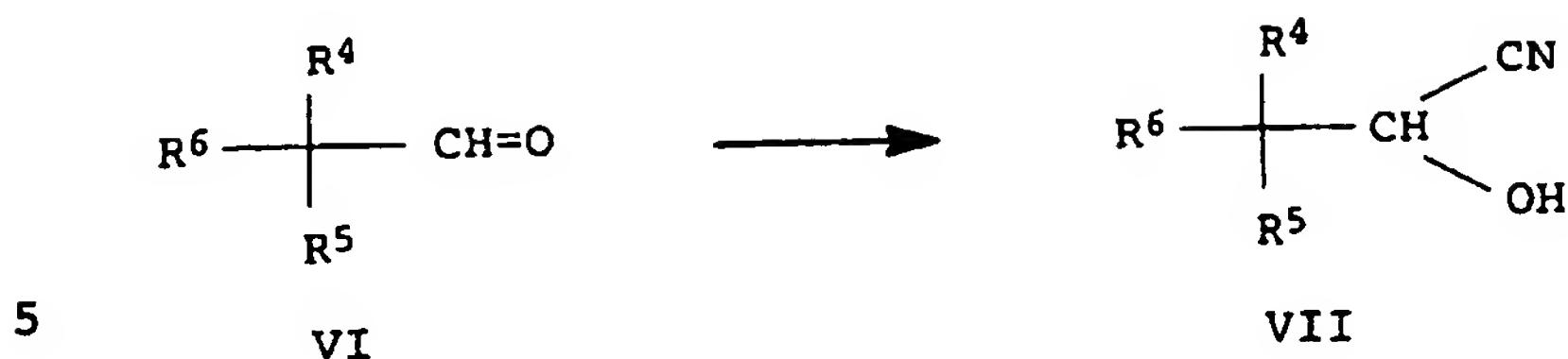
25 wie beispielsweise im Ca. J. of Chem. 47 (1969) 1587 ff. beschrieben, wobei K für eine Fluchtgruppe wie Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat steht.

Die Nitrile V werden dann zu Aldehyden VI reduziert, wie in
 30 Synth. Comm. 19 (1989), 355 ff. oder J. Am. Chem. Soc. 107 (1985)
 4577 ff. beschrieben. Als Reduktionsmittel können Metallhydride
 wie beispielsweise LiAlH₄ oder (n-Bu)₂AlH dienen.



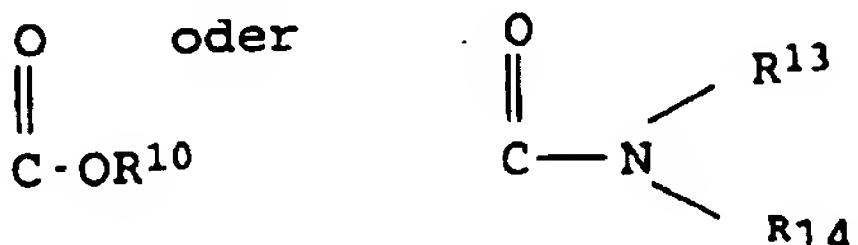
40 Die Aldehyde VI werden nach bekannten Methoden (wie z.B. in Chem. Pharm. Bull. 37 (1989) 2570-2 beschrieben) in die entsprechenden Cyanhydrine VII überführt:

12

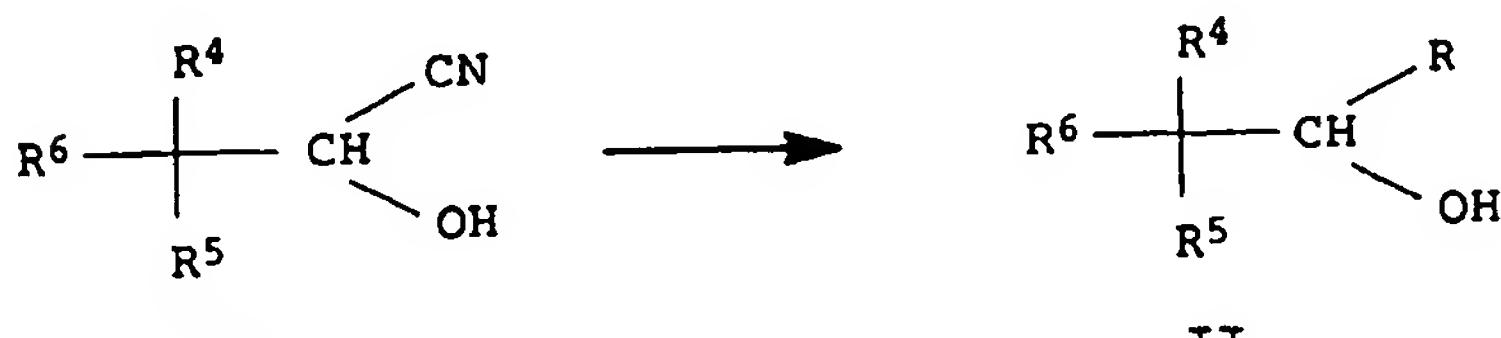


Cyanhydrine VII können hydrolytisch, beispielsweise mit wässriger HCl oder nach Pinner mit HCl-Gas in Alkohol R^1OH in α -Hydroxycarbonsäurederivate II überführt werden, in denen

10 R für 0 oder . 0 steht.



15

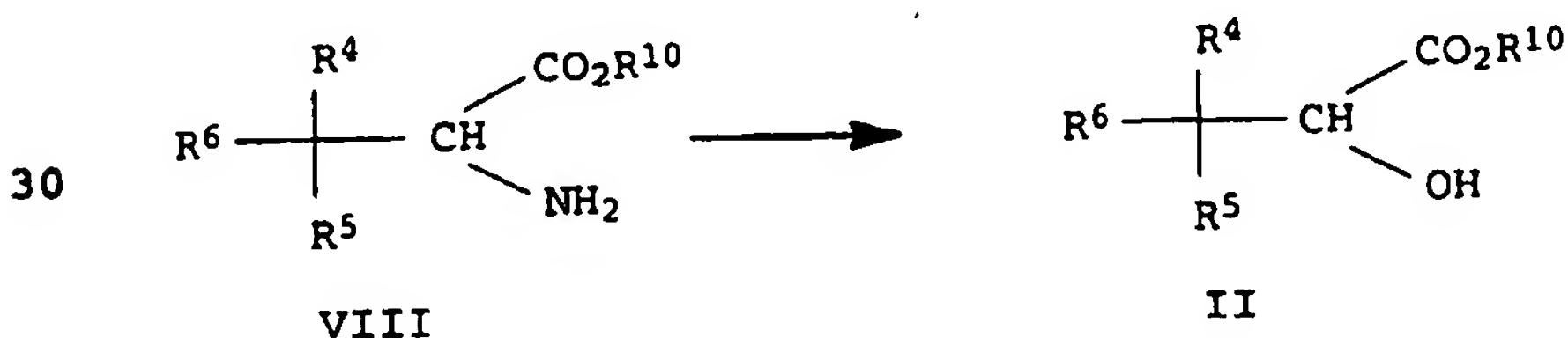


20

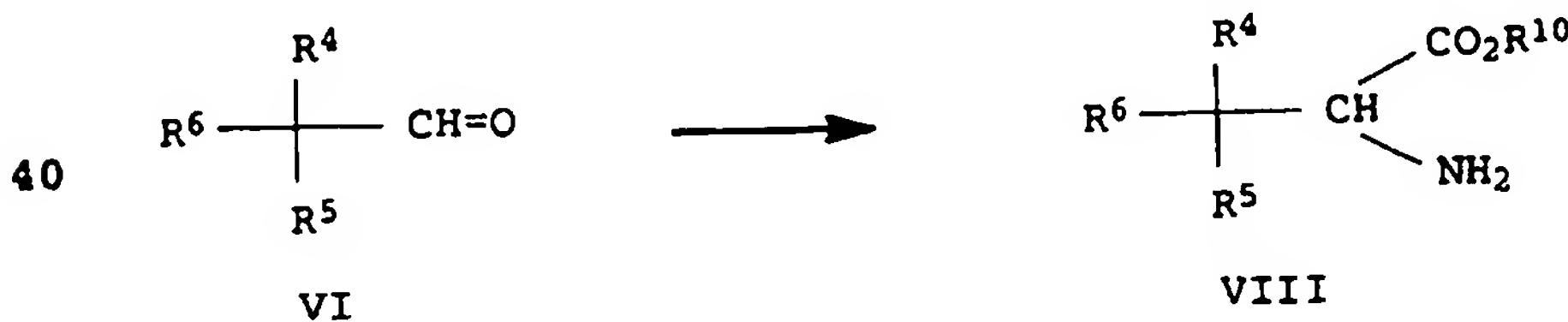
VII

II

Verbindungen II können ebenfalls hergestellt werden, indem ein Aminosäurederivat VIII nach bekannten Methoden z.B. mit Natrium-nitrit und wässriger Schwefelsäure diazotiert und zum Hydroxysäurederivat II hydrolysiert wird, wie z.B. in Synthesis (1987), 25 479-80 beschrieben.



Aminosäurederivate VIII können beispielsweise in einer Strecker-Reaktion aus den Aldehyden VI hergestellt werden, z.B. nach
 35 Angew. Chem. Int. Ed. 26 (1987), 557 ff.

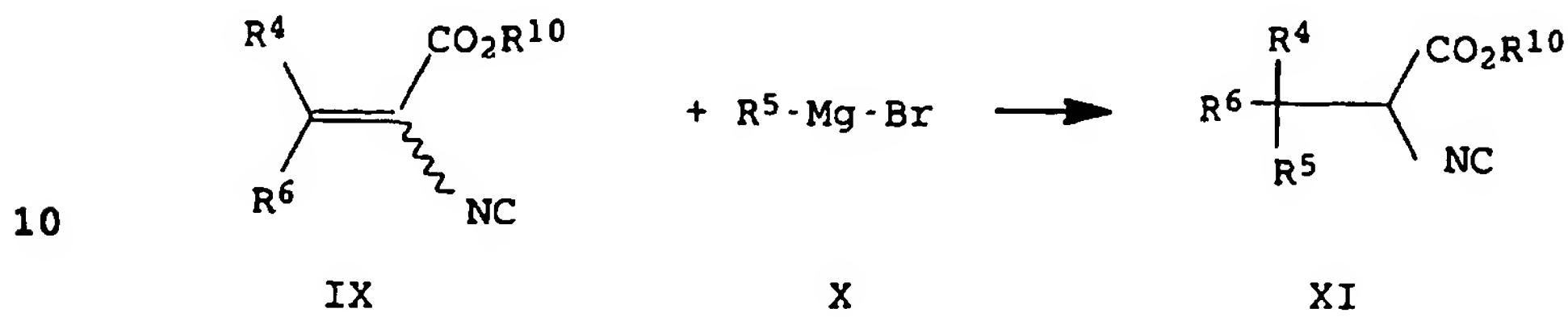


45

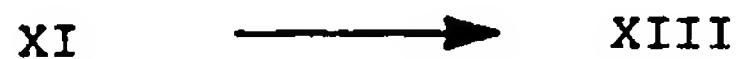
13

Außerdem können Verbindungen VIII hergestellt werden, indem man eine Verbindung IX mit einer Grignardverbindung X umsetzt und das Produkt XI unter Säureeinwirkung zu VIII hydrolysiert, wie in Liebigs Ann., 1977, 1174-1182 analog beschrieben:

5



15



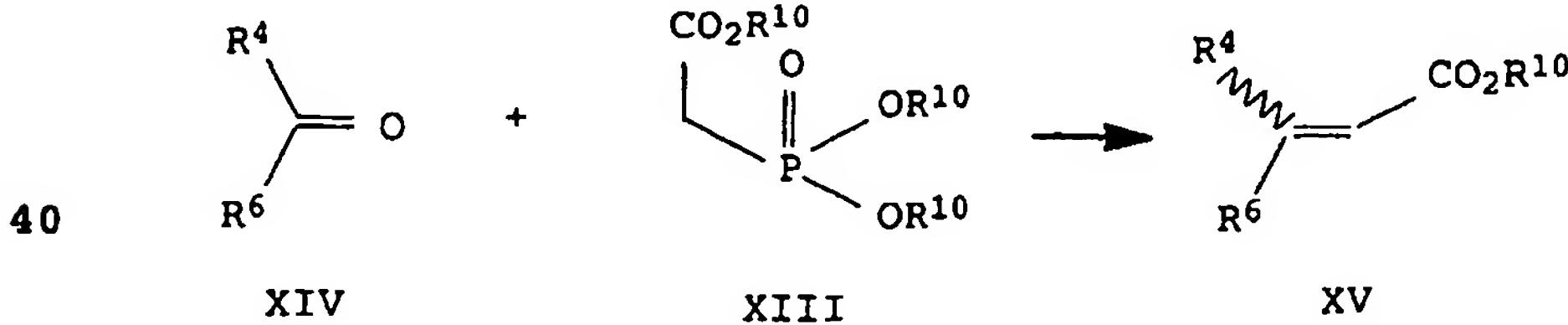
Weiterhin können Verbindungen II durch elektrophile Oxidation von Carbonsäurederivaten XII, z. B. mit Sauerstoff nach Deprotonierung, wie in Tetrahedron Letters 21 (1975), 1731-4, beschrieben,²⁰ oder mit dem Davis-Reagenz

Dieß war auch ein sehr schöner Tag für die Kinder.

Unpublished documents

Verbindungen XII können hergestellt werden, indem man eine geeignete Phosphonatverbindung XIII mit einer Carbonylverbindung XIV in einer Wittig-Horner-Reaktion zur ungesättigten Verbindung XV umsetzt.

35

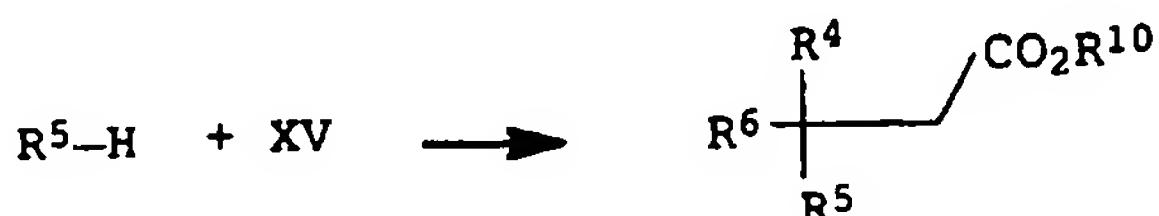


45

14

Verbindung XV kann dann nach einer Vorschrift aus Chem. Ber. 1931, 64, 1493 ff mit R⁵-H unter Zuhilfenahme eines Friedel-Crafts-Katalysators wie z.B. Aluminiumtrichlorid zum Carbonsäurederivat XVI umgesetzt werden.

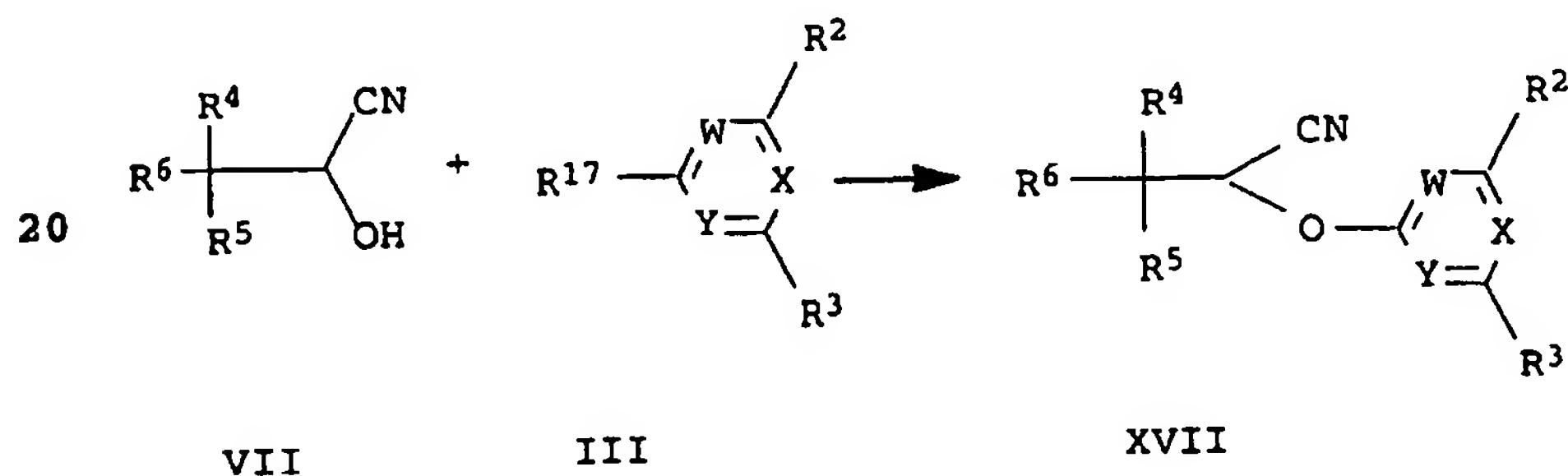
5



10

XVI

Verbindungen I können auch hergestellt werden, indem Cyanhydrine 15 VII mit Verbindungen III zu Nitrilen XVII umgesetzt werden.



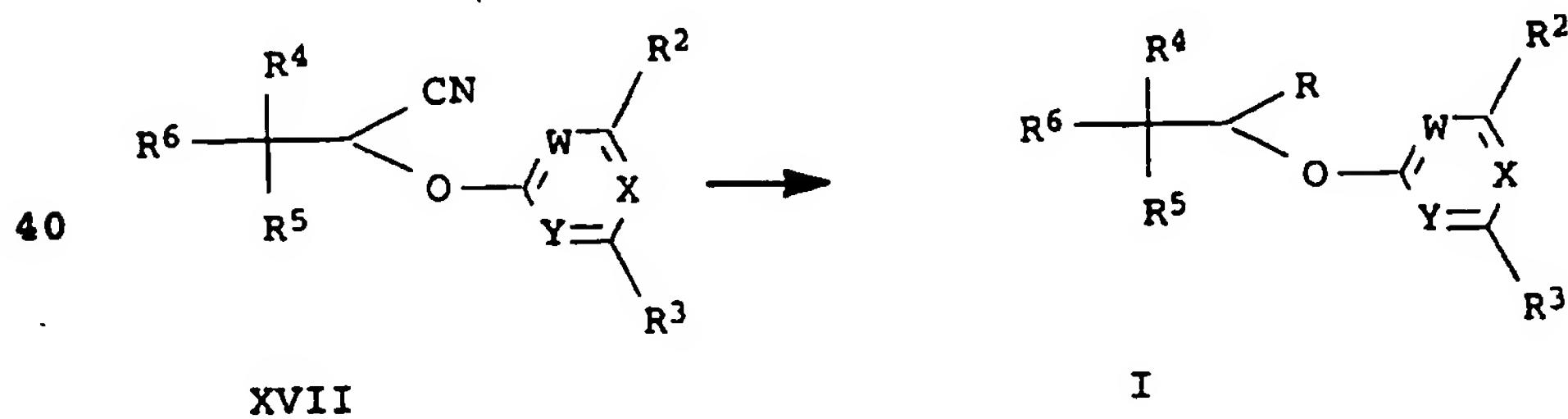
25

Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base statt, wie vorangehend beschrieben.

30

Verbindungen XVII lassen sich dann nach bekannter Art, beispielsweise durch Umsetzung mit Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, mit oder ohne Zusatz eines Alkohols in Verbindungen vom Typ I überführen.

35



45

- Verbindungen der Formel I können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomeren Verbindungen II ausgeht, die durch klassische Racematspaltung oder durch enantioselektive Synthesen (wie z.B. Pure Appl.Chem., 1983, 55, 1799 ff; 5 Helv.Chim.Acta, 1988, 71, 224 ff; J. Am. Chem. Soc, 1988, 110, 1547-1557; Chem.Eng.News, 1989, 25-27) in enantiomerenreiner und gegebenenfalls diastereomerenreiner Form hergestellt werden können, und diese Verbindungen II mit III umgesetzt, wie oben beschrieben. Eine andere Möglichkeit, enantiomerenreine 10 Verbindungen der Formel I zu erhalten, ist die klassische Racematspaltung racemischer oder diastereomerer Verbindungen I mit geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z.B. Brucin, Strychnin, Chinin, Chinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, Dehydroabietylamin, Ephedrin (-), (+), Deoxyephedrin (+), 15 (-), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-) threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol (+), (-), α -Methylbenzylamin (+), (-), α -(1-Naphthyl)ethylamin (+), (-), α -(2-Naphthyl)ethylamin (+), (-), Aminomethylpinon, N,N-Dimethyl-20 thyl-1-phenylethylamin, N-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitro-phenylethylamin, 4-Chlorphenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, Aminosäurederivate und Peptidderivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine 25 Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- R eine Carbonsäure, ein Carbonsäuresalz oder eine zu einer Carbonsäure hydrolysierbare Gruppe, wie oben beschrieben.
30 W Stickstoff oder C-NO₂;
X Stickstoff oder CR¹⁵, worin R¹⁵ Wasserstoff, Nitro C₁-C₅-Alkyl oder C₁-C₅-Alkenyl, optional substituiert mit Hydroxy, Carboxy 35 oder Phenyl, das wiederum substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Carboxy; C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Hydroxy, Nitro, Amino, Cyano oder Carboxy bedeutet oder CR¹⁵ mit R² und dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 40 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bildet, worin ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können und der ein- oder zweifach durch eine C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann; Stickstoff im 5-gliedrigen Ring kann außerdem durch eine CHO- oder COCH₃-Gruppe substituiert sein;
45

16

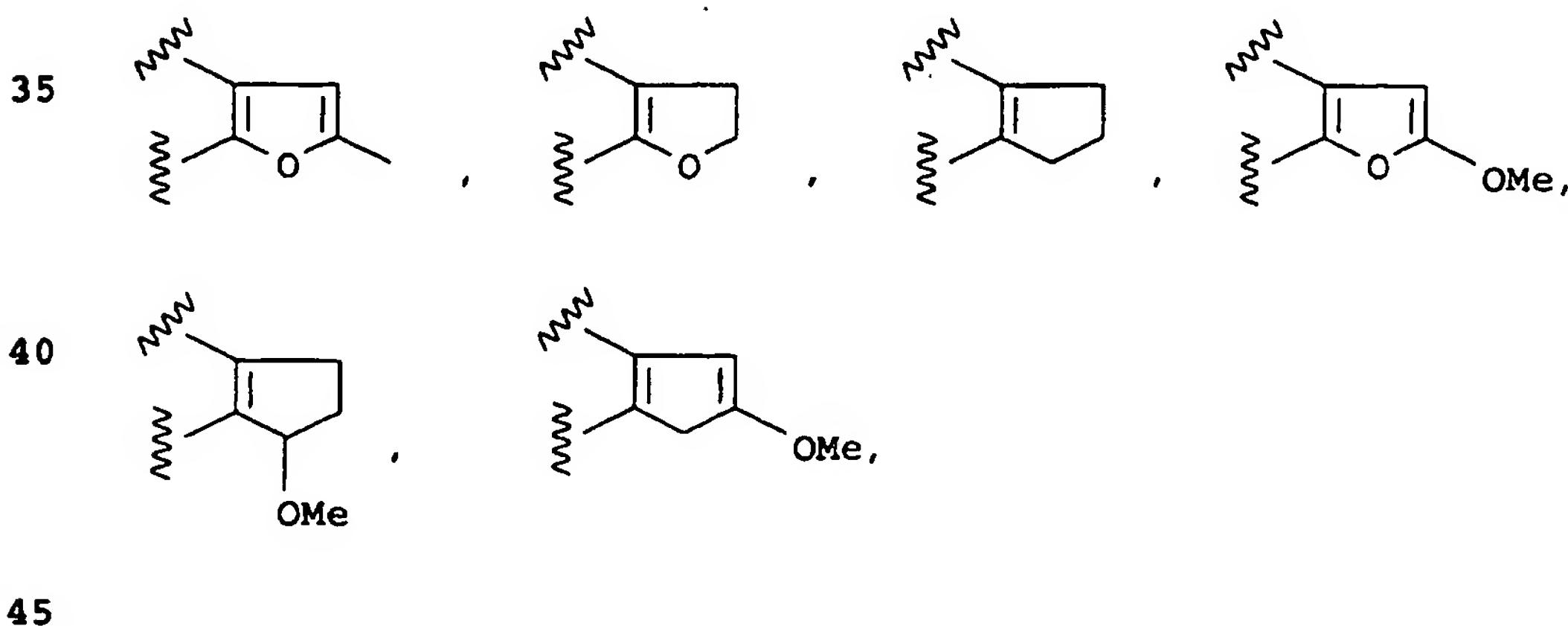
- R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, Methylamino,
Dimethylamino oder Cyano; ferner kann R² mit dem benachbarten
Kohlenstoffatom und X einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden,
wie oben beschrieben;
- R³ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, Methyl-
amino, Dimethylamino oder Cyano; ferner kann R³ mit dem be-
nachbarten Kohlenstoffatom und Y einen 5- oder 6-gliedrigen
Alkylen- oder Alkylidenring bilden, worin ein oder zwei
Kohlenstoffatome durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel
ersetzt sein können und der ein- oder zweifach durch eine
C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann;
Stickstoff im 5-gliedrigen Ring kann außerdem durch eine
Formyl- oder Acetylgruppe substituiert sein;
- Y Stickstoff oder CR¹⁶, worin R¹⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,
C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Nitro, Halogen, Cyano, Amino,
Methylamino, Dimethylamino oder Carboxy bedeutet, oder CR¹⁶
zusammen mit R³ und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen
5- oder 6-gliedrigen Ring bildet, wie oben beschrieben;
- R⁴ steht für Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehrere
der folgenden Reste substituiert sein kann:
Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder Phenyl, ferner kann der
Aromat ausschließlich oder zusätzlich zu den obengenannten
Resten durch zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen
substituiert sein, die zusammen eine 1,3-Dioxomethylen- oder
eine 1,4-Dioxoethylengruppe darstellen und mit den benachbar-
ten Kohlenstoffatomen einen 5- bzw. 6-gliedrigen Ring bilden;
außerdem können R⁴ und R⁵ Phenylgruppen sein, die orthoständig
über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder
Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom miteinan-
der verbunden sind;
- R⁵ kann dieselbe Bedeutung haben wie R⁴, wobei R⁴ und R⁵ gleich
oder verschieden sein können;
- R⁶ steht für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder
C₃-C₆-Alkinyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach
substituiert sein können durch:
Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₃-Alkylthio,
Mercapto, C₁-C₃-Halogenalkoxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkylcarboxy
oder Phenyl bzw. Naphthyl, das ebenfalls ein- bis dreifach

17

durch folgende Reste substituiert sein kann:
 Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₃-Halogenalkoxy, Mercapto,
 C₁-C₃-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy, oder ausschließlich oder
 5 zusätzlich zu den obengenannten Resten können zwei Reste an
 benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen eine 1,3-Dioxomethy-
 len- oder eine 1,4-Dioxoethylengruppe darstellen, ferner
 steht R⁶ für C₁-C₃ Alkyl, das durch Phenylmethoxy oder Phenoxy
 10 substituiert ist, worin die Phenylgruppe durch Methyl,
 Methoxy oder Halogen substituiert ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als
 reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren
 Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

15 R eine Carbonsäure, ein Carbonsäuresalz oder eine zu einer
 Carbonsäure hydrolysierbare Gruppe, wie oben beschrieben;
 W Stickstoff;
 20 X Stickstoff oder CR¹⁵, worin R¹⁵ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl oder
 C₁-C₅-Alkenyl, optional substituiert mit Hydroxy, Carboxy oder
 Phenyl, das wiederum substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl,
 Hydroxy oder Carboxy, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Hydroxy,
 25 Cyano oder Carboxy bedeutet oder CR¹⁵ mit R³ und dem benachbar-
 ten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder
 Alkyldienring bildet, worin ein Kohlenstoffatom durch Sauer-
 stoff ersetzt sein kann und der durch eine Methoxy- oder
 Methylgruppe substituiert sein kann;
 30 beispielsweise kann der 5- oder 6-gliedrige Alkylen- und Al-
 kyldienring folgende Strukturen bedeuten:



18

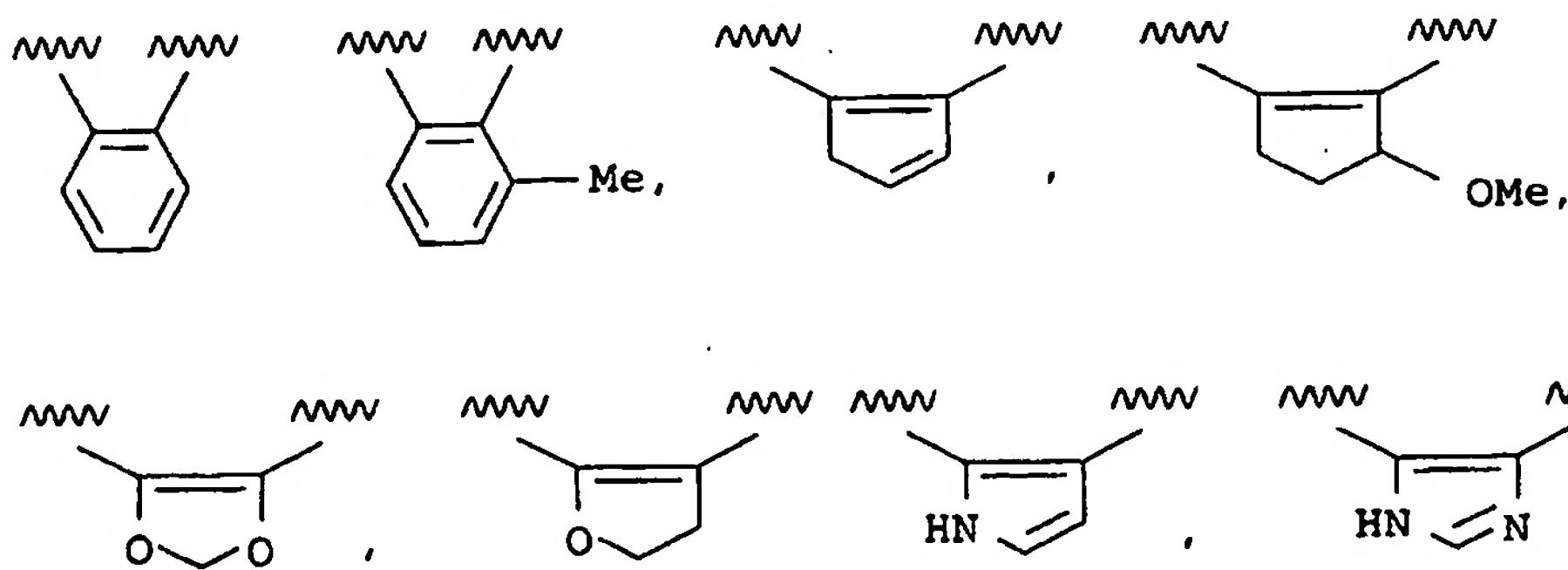
R^2 Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro, Methoxy, Ethoxy, Methylmercapto, Amino, Dimethylamino, Methylamino; ferner kann R^2 mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und X einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben;

R^3 Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro, Methoxy, Ethoxy, Methylmercapto, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;
ferner kann R^3 mit Y einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bilden, worin ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff oder Sauerstoff ersetzt sein können und der durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann; Beispiele für derartige Alkylen- oder Alkylidenringe sind:

15

20

25

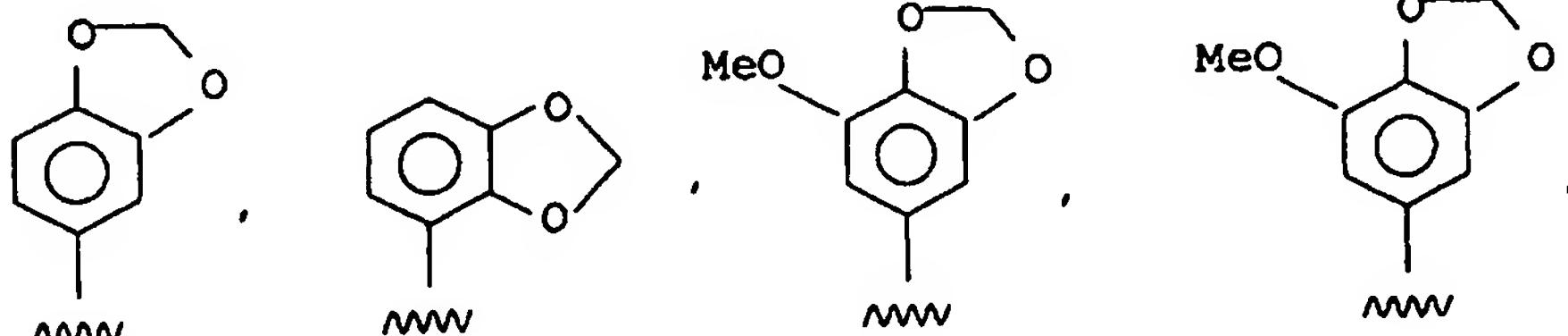


Y Stickstoff oder CR¹⁶, worin R¹⁶ Wasserstoff, Nitro, Methyl, Ethyl, Chlor oder Cyano bedeutet, oder CR¹⁶ mit R³ und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bildet, wie oben beschrieben;

R^4 steht für Phenyl, das einen oder zwei der folgenden Reste trägt: Halogen, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₃-Alkyl, Trifluormethyl, Methylmercapto, Ethylmercapto oder Phenyl; ferner können zwei Substituenten Dioxomethylengruppe darstellen, ausschließlich oder zusätzlich zu anderen Substituenten; Beispiele für derartige Gruppen, die R⁴ repräsentieren, sind:

40

45



außerdem können R⁴ und R⁵ Phenylgruppe sein, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen- oder Ethylengruppe miteinander verbunden sind;

5 R⁵ kann dieselbe Bedeutung haben wie R⁴, R⁴ und R⁵ können gleich oder verschieden sein;

R⁶ steht für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Alkenyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder zweifach substituiert sein können durch:

10 Chlor, Cyano, Hydroxy, Carboxy, Methoxy, Ethoxy, Methylmercapto, Methylcarboxy, Phenylmethoxy, p-Methylphenylmethoxy, p-Methoxyphenylmethoxy, p-Fluorophenylmethoxy oder Phenyl, das ein- bis zweifach durch folgende Reste substituiert sein

15 kann:
Chlor, Fluor, Cyano, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluor-methyl, Trifluormethoxy, Methylmercapto, Phenyl oder Phenoxy, oder ausschließlich oder zusätzlich zu den obengenannten Resten können zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen eine
20 1,3-Dioxomethylengruppe darstellen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem
25 Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und
30 durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie sowie von Krebserkrankungen, insbesondere Prostatakrebs und Hautkrebs.

Die gute Wirkung der Verbindungen lässt sich in folgenden
35 Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET_B- im Vergleich zu ET_A-Rezeptoren eingesetzt.

Membranpräparation

45 Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F₁₂-Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) ver-

20

mehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F₁₂-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit 5 Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

10

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

15

Bindungstests

Für den ET_A- und ET_B-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml 20 Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [¹²⁵J]-ET₁ (ET_A-Rezeptortest) oder 25 pM [¹²⁵J]-RZ₃ (ET_B-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min 25 wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. 30 Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelin-rezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

35 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen 40 wurden, gemessen werden.

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach 45 Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2 x 10⁶/ml resuspendiert und in

30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronics F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2 x 10⁶/ml resuspendiert.

- 5 Das Fluoreszenzsignal von 2 x 10⁵ Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz
10 diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital
15 narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinali-
siert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathet-
siert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu
20 einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeit-
raum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen
i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen
25 Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit
dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

30 Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbe-
handlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg
35 Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tier-
kollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert,
40 erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endo-
thelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die
45 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

20

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

25

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Kombination von Verbindungen der Formel I mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS). RAS-Hemmstoffe sind beispielsweise aus EP 634 175 bekannt.

35

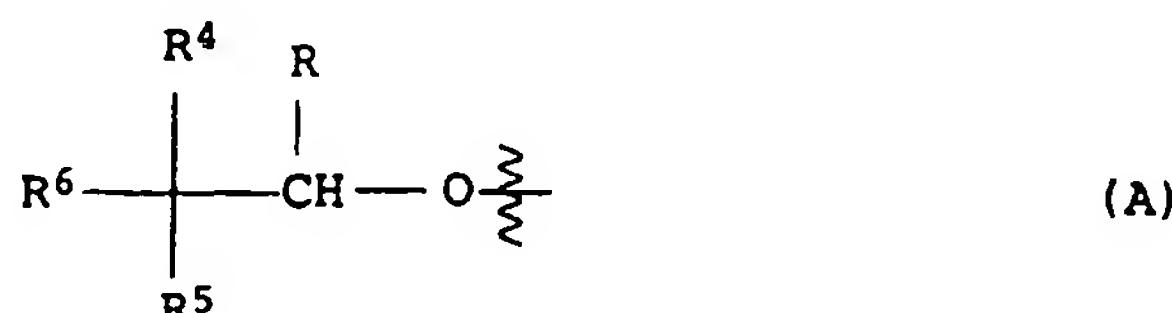
23

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich zur Behandlung von solchen Krankheiten, für die auch die Verbindungen der Formel I allein Wirksamkeit zeigen, insbesondere zur Behandlung von Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines strukturellen Fragments der Formel (A)

10



15

wobei die Reste R - R⁶ die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung besitzen, als Strukturelement in einer pharmazeutisch aktiven Verbindung mit Endothelinrezeptor-antagonistischer Wirkung.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

25

2,2-Diphenylpropional

50,0 g (0,241 mol) 2,2-Diphenylpropionitril wurden in 200 ml absolutem Diethylether gelöst und 74,2 ml einer einmolaren Lösung 30 von LiAlH₄ in Ether zugetropft. Anschließend wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

Danach wurden 29 ml Wasser zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhielt 52,1 g öliges Rohprodukt, das direkt weiter umgesetzt wurde.

40 Beispiel 2

2-Hydroxy-3,3-diphenylbutyronitril

42,3 g (0,201 mol) 2,2-Diphenylpropionitril wurden in 230 ml THF 45 gelöst und 41,4 g (0,217 mol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Danach wurden 14,09 g (0,217 mol) KCN in 60 ml Wasser zugetropft. Anschließend wurde noch 3 Stunden auf 40°C erwärmt. Die Reaktions-

24

mischung wurde auf ca. 30 % i.Vak. eingeengt, in Wasser aufgenommen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Natriumdisulfitlösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit n-Heptan/Essigester (20:1) chromatographiert. Man erhielt 41,2 g (86 %) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbutyronitril.

1H -NMR [CDCl₃],

10

δ = 1,9 (s, 3H); 2,7 (d, 1H); 5,1 (d, 1H);
7,2 - 7,4 (m, 10H)

Beispiel 3

15

2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäureethylester

1,0 g (4,2 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbutyronitril wurden in 10 ml Ethanol gelöst und 10 ml konz. HCl zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Solvens im Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 %iger NaOH gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Man erhielt 0,8 g (67 %) Produkt.

25

1H -NMR [CDCl₃],

δ = 0,9 (t, 3H); 1,8 (s, 3H); 3,0 (d, 1H);
3,9 (q, 2H); 5,0 (d, 1H); 7,1 - 7,4 (m, 10H)

30

Beispiel 4

2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäureamid

35 10,0 g (4,22 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbutyronitril wurden in 500 ml Methanol (abs.) gelöst und bei 5 - 10°C 3 Stunden HCl eingeleitet. Anschließend wurde noch 3 Stunden bei 5°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 200 ml 6 molare HCl zugegeben und die Mischung i.Vak. zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wurde aus Essigester-Heptan-Gemisch umkristallisiert. Man erhielt 2,5 g (23%) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäureamid als weißen Feststoff.

Beispiel 5

2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäureethylester

5 2,15 g (8,4 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäureamid wurden in 15 ml Ethanol gelöst, 15 ml konz. HCl zugegeben und 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wurde i.Vak. abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 10%iger Natronlauge gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ und Abziehen des Solvens i.Vak. erhielt man 1,75 g (73 %) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäureethylester.

Beispiel 6

15

2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäure

1,75 g (6,2 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäureethylester wurden in 10 ml THF gelöst und eine Lösung von 0,23 g (9,3 mmol) LiOH in 6 ml Wasser zugegeben. Man ließ 16 Stunden bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 40°C röhren. Anschließend wurde die Mischung i.Vak. eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit Essigester gewaschen. Danach wurde mit HCl angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit CH₂Cl₂/MeOH (2:1) chromatographiert. Man erhielt 0,80 g (50 %) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäure.

30 ¹H-NMR [DMSO-d₆],

δ = 1,75 (s, 3H); 4,85 (s, 1H); 5,5 (s, breit, 1H));
7,1 - 7,4 (m, 10H), 12,2 (s, breit, 1H)

35 Beispiel 7

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylbuttersäure

0,29 g (9,5 mmol) NaH wurden in DMF vorgelegt und unter Stickstoff 0,80 g (3,15 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäure in 3 ml DMF zugegeben. Nach 30 Minuten Röhren bei Raumtemperatur wurden 0,45 g (3,15 mmol) 4,6-Dimethyl-2-chlorpyrimidin in 4 ml DMF zugegeben und noch 16 Stunden bei RT gerührt. Nach Abziehen des Solvens i.Vak. wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit HCl sauergestellt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das

26

Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit CH₂Cl₂/Methanol (10:1) chromatographiert.

Man erhielt 0,37 g (32%) 2-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-yloxy)-3,3-di-5 phenylbuttersäure vom Schmp. 225-230°C.

¹H-NMR [DMSO-d₆].

δ = 1,95 (s, 3H); 2,3 (s, 6H); 5,95 (s, 1H));
10 6,8 (s, 1H); 7,0 - 7,45 (m, 10 H)

Die Verbindung wurde durch Racematspaltung in ihre beiden Enantiomeren aufgetrennt (siehe Tab. 2).

15 Beispiel 8

2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäuremethylester

15,0 g (63,3 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbutyronitril wurden in
20 250 ml absolutem Methanol gelöst und bei 30 - 50°C HCl eingeleitet bis zur Sättigung. Anschließend wurde 72 Stunden unter Rückfluß erhitzt, danach i.Vak. eingeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Wasserphase wurde dreimal mit Essigester extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ ge-
25 trocknet und das Solvens i.Vak. abgezogen und der Rückstand mit n-Heptan/Essigester (20:1) über Kieselgel chromatographiert.

Man erhielt 1,2 g (7%) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäuremethylester.

30

¹H-NMR [CDCl₃]

δ = 1,8 (s, 3H); 2,95 (d, 1H); 3,45 (s, 3H));
5,0 (d, 1H); 7,1 - 7,4 (m, 10 H)

35

Beispiel 9

2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylbuttersäuremethylester

40

1,2 g (4,4 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylbuttersäuremethylester wurden in 10 ml absolutem DMF gelöst und unter Stickstoff 1,2 g (8,8 mmol) K₂CO₃ und 0,97 g (4,4 mmol) 2-Methansulfonyl-4,6-dimethoxypyrimidin zugegeben. Die Mischung wurde 16 Stunden bei
45 Raumtemperatur gerührt. Danach wurde eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ ge-

trocknet und eingeengt. Man erhielt 1,8 g Rohprodukt, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR [CDCl₃]

5

δ = 2,0 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,9 (s, 6H));
5,75 (d, 1H); 5,8 (s, 1H); 7,1 - 7,3 (m, 10H)

Beispiel 10

10

2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylbuttersäure

1,8 g (4,4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylbuttersäuremethylester wurden in 25 ml Dioxan gelöst und 26,5 ml (26,5 mmol) einer 1M KOH-Lösung zugegeben und 6 Stunden bei 90°C gerührt. Die Mischung wurde dann eingeengt, in Wasser aufgenommen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 1,12 g (65 %) 2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylbuttersäure vom Schmp. 229-234°C.

¹H-NMR [DMSO-d₆]

25 δ = 1,9 (s, 3H); 3,85 (s, 6H); 5,85 (s, 1H));
5,95 (s, 1H); 7,1 - 7,4 (m, 10H); 12,5 (s, breit, 1H)

Beispiel 11

30 2,2-Diphenylbutyronitril

Zur Lösung von 50,0 g (0,259 mol) Diphenylacetonitril in 500 ml THF (abs.) wurden bei -78°C unter Argon 173 ml (0,259 mol) einer 1,5 M-Lösung von LDA in THF zugetropft und anschließend eine 35 Stunde bei -30°C gerührt. Dann wurden bei -78°C 28,23 g (0,259 mol) Ethylbromid zugegeben. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und noch 16 Stunden röhren. anschließend wurden 80 ml Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben und die Mischung eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Essigester 40 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Solvens i.Vak. abgezogen. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäure (20:1) chromatographiert. Man erhielt 38,2 g (67%) 2,2-Diphenylbutyronitril.

Beispiel 12

2,2-Diphenylbutyraldehyd

5 21,1 g (95 mmol) 2,2-Diphenylbutyronitril wurden in 100 ml Toluol gelöst und bei -78°C unter Stickstoff 95 ml (95 mmol) einer 1 M-Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid zugetropft. Anschließend wurde noch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach 60 ml einer Mischung aus gesättigter Ammoniumchloridlösung und 2 NH₂SO₄

10 im Verhältnis 2:1 zugegeben und 30 Minuten nachgerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Man erhielt 19,0 g

15 (89 %) 2,2-Diphenylbutyraldehyd als helles Öl.

Beispiel 13

2-Hydroxy-3,3-diphenylvaleronitril

20

Zu einer Lösung von 19,09 g (84,8 mmol) 2,2-Diphenylbutyraldehyd in 97 ml THF (abs.) wurden 17,4 g (91,6 mmol) p-Toluolsulfonsäure · H₂O und danach 5,9 g (91,6 mmol) KCN in 25 ml Wasser bei 35°C zugegeben. Anschließend wurde noch 4 Stunden bei 40°C und

25 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf 1/3 des Volumens eingedampft, mit Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde noch dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 10%iger Na-triumdisulfatlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i.Vak.

30 eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäure (20:1) chromatographiert. Man erhielt 19,5 g (92 %) 2-Hydroxy-3,3-diphenylvaleronitril als helles Öl.

¹H-NMR [CDCl₃]

35

δ = 0,7 (t, 3H); 2,2 - 2,5 (m, 3H); 5,25 (d, 1H); 7,1 - 7,4
(m, 10 H)

Beispiel 14

40

2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylvaleronitril

7,0 g (27,9 mmol) 2-Hydroxy-3,3-diphenylvaleronitril wurden in 100 ml DMF (abs.) gelöst und unter Stickstoff 7,57 g (55,7 mmol) 45 Kaliumcarbonat und 6,1 g (27,9 mmol) 2-Methansulfonyl-4,6-dimethoxypyrimidin zugegeben und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde i.Vak. eingeengt, der Rückstand in Wasser auf-

29

genommen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Solvens abgedampft. Das Rohprodukt wurde mit n-Heptan/Essigester (20:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 8,8 g (81%)

5 Produkt.

¹H-NMR [CDCl₃]

δ = 0,8 (t, 3H); 2,45 (dq, 2H); 3,95 (s, 6H), 5,8 (s, 1H); 6,25
10 (s, 1H); 7,2-7,4 (m, 10 H)

Beispiel 15

2 - (4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy) -3,3-diphenylvaleriansäure
15
0,5 g (1,3 mmol) 2 - (4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy) -3,3-diphenylvaleronitril wurden in 5 ml Ethanol gelöst und 5 ml konz. HCl zugegeben und die Mischung 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Mischung i.Vak. eingeengt, der Rückstand in
20 Wasser aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Acetonitril/Wasser als Eluent mit MPLC über Reversed-Phase-Material chromatographiert. Man erhielt 0,17 g (32 %) 2 - (4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylvaleriansäure vom Schmp. 78-87°C.
25

¹H-NMR [DMSO-d₆]

δ = 0,7 (t, 3H); 2,2-2,55 (m, 2H); 3,85 (s, 6H); 5,9 (s, 2H),
30 70-74 (m, 10H); 12,7 (s, breit, 1H)

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgezeigten Beispiele können nach den eingangs beschriebenen Methoden hergestellt werden:

35

40

45

30

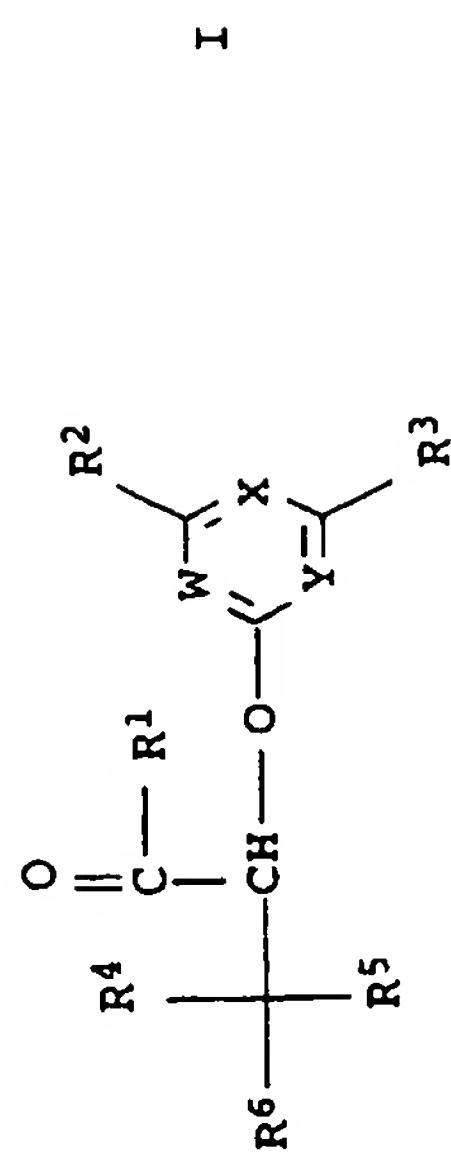


Tabelle 1

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-1	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-2	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-3	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-4	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	OCH ₃	N	N
I-5	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	OCH ₃	N	N
I-6	OH	4 -OMe - Phenyl	4 -OME - Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-7	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	Ethyl	CH	Ethyl	N	N
I-8	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	Ethyl	CH	CH ₃	N	N
I-9	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	Ethyl	CH	OCH ₃	N	N
I-10	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-11	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-12	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-13	OCH ₃	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-14	O-Benzyl	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-15	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-16	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-17	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-18	OH	4-F-Phenyl	4-F-Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-19	OH	4-F-Phenyl	4-F-Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-20	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-21	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-22	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-23	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	CH	Ethyl	N	N
I-24	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-25	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	-O-CH=CH-C	OCH ₃	N	N	
I-26	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-27	O-Benzyl	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-28	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-29	OH	Phenyl	Phenyl	Benzyl-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-30	OH	Phenyl	Phenyl	4-Me-Benzyl-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
				4-Me-Benzyl-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-31	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ - (HO - CH) -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-32	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ - (HO - CH) -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-33	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ - (HO - CH) -CH ₂	-O - CH ₂ - CH ₂ C	OCH ₃	N	N	
I-34	OH	Phenyl	Phenyl	C1 - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	Ethyl	N	N
I-35	OH	Phenyl	Phenyl	C1 - CH ₂ - CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-36	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-37	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-38	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-39	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - C	OCH ₃	N	N	
I-40	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	-O - CH ₂ - CH ₂ - C	OCH ₃	N	N	
I-41	OH	Phenyl	Phenyl	iso - Propyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-42	OH	4 - Cl - Phenyl	4 - Cl - Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-43	OH	4 - Cl - Phenyl	4 - Cl - Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-44	OBenzyl	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-45	OH	Phenyl	Phenyl	4 - Me - Phenyl - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-46	OH	Phenyl	Phenyl	4 - OMe - Phenyl - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-47	OH	Phenyl	Phenyl	4 - Cl - Phe - nyl - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-48	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-49	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-50	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Cl -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-51	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-52	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-53	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Cl -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-54	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	CH ₃	N	N
I-55	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	CH ₃	N	N
I-56	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Cl -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-57	OH	4 -F -Phenyl	4 -F -Phenyl	4 -OMe -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-58	OH	4 -F -Phenyl	4 -F -Phenyl	4 -OMe -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-59	OH	4 -F -Phenyl	4 -F -Phenyl	4 -Cl -Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-60	OH	4 - F - Phenyl	4 - F - Phenyl	4 - OMe - Phe - ny1 - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-61	OH	4 - F - Phenyl	4 - F - Phenyl	4 - Me - Phe - ny1 - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-62	OH	4 - F - Phenyl	4 - F - Phenyl	4 - Cl - Phe - ny1 - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-63	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	4 - OMe - Phe - ny1 - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-64	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phe - ny1 - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-65	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	4 - Cl - Phe - ny1 - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-66	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-67	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-68	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	-O - CH ₂ - CH ₂ - C	OCH ₃	N	N	
I-69	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - C	OCH ₃	N	N	
I-70	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	Ethyl	CH	CH ₃	N	N
I-71	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	Ethyl	CH	Ethyl	N	N
I-72	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-73	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-74	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	Ethyl	CH	CH ₃	N	N
I-75	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	-O - CH ₂ - CH ₂ - C	OCH ₃	N	N	
I-76	OH	4 - OMe - Phenyl	4 - OMe - Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N

NR.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-77	OH	-" -	-" -	-" -	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-78	OH	-" -	-" -	-" -	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-79	OH	-" -	-" -	-" -	CH ₃	CH	Ethyl	N	N
I-80	OH	-" -	-" -	-" -	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-81	OH	-" -	-" -	Ethyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-82	OH	-" -	-" -	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-83	OH	-" -	-" -	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-84	OH	-" -	-" -	4-Me-Benzyl-O-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-85	OH	-" -	-" -	-" -	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-86	OH	-" -	-" -	-" -	CH ₃	CH	Ethyl	N	N
I-87	OH	-" -	-" -	4-OMe-Benzyl-O-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-88	OH	-" -	-" -	-" -	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-89	OH	-" -	-" -	-" -	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-90	OH	-" -	-" -	4-OMe-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-91	OH	-" -	-" -	-" -	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-92	OH	-" -	-" -	-" -	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-93	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-94	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-95	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -C -OCH ₃	N	N	
I-96	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	Ethyl	N	N
I-97	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-98	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-99	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C -OCH ₃		N	N	
I-100	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me-Phe- nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Ethyl	CH	CH ₃	N	N
I-101	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-102	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	N(CH ₃) ₂	CH	N(CH ₃) ₂	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-103	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-104	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-105	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	N(CH ₃) ₂	CH	N(CH ₃) ₂	N	N
I-106	OH	Phenyl	Phenyl	iso-Propyl	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-107	OH	Phenyl	Phenyl	4 -OMe-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-108	OH	Phenyl	Phenyl	4 -Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-109	OH	Phenyl	Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-110	OH	Phenyl	Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-111	OH	Phenyl	Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	O -CH ₂ -CH ₂ -C-	OCH ₃	N	N	
I-112	OH	Phenyl	Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C -OCH ₃	N	N		
I-113	OH	4 -F-Phenyl	4 -F-Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-114	OH	4 -F-Phenyl	4 -F-Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-115	OH	4 -Me-Phenyl	4 -Me-Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-116	OH	4 -Me-Phenyl	4 -Me-Phenyl	4 -SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-117	OH	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-SMe-Phenyl	4-CH ₂ -CH ₂ -C-	O-CH ₂ -CH ₂ -C-	OCH ₃	N	N
I-118	OH	Phenyl	Phenyl	4-Ethyl-Phe-	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-119	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-120	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-121	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC-CH ₂ -	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-122	OH	Phenyl	Phenyl	CH ₂	Methyl	OCH ₃	N	OCH ₃	N
I-123	OH	Phenyl	Phenyl		Methyl	CH ₃	N	OCH ₃	N
I-124	OH	Phenyl	Phenyl		Methyl	CH ₃	N	CH ₃	N
I-125	OH	Phenyl	Phenyl		Methyl	Ethyl	N	Ethyl	N
I-126	OH	Phenyl	Phenyl		Methyl	Ethyl	N	CH ₃	N
I-127	OH	Phenyl	Phenyl		Ethyl	Ethyl	N	OCH ₃	N
I-128	OH	Phenyl	Phenyl		Ethyl	OCH ₃	N	OCH ₃	N
I-129	OH	Phenyl	Phenyl		Ethyl	CH ₃	N	OCH ₃	N
I-130	OH	Phenyl	Phenyl		Ethyl	CH ₃	N	CH ₃	N
I-131	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-132	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-133	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	Ethyl	N	N
I-134	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Y	W
I-135	OH	Phenyl	Phenyl	Benzyl-O-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N
I-136	OH	Phenyl	Phenyl	4-Me-Benzyl-O-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N
I-137	OH	Phenyl	Phenyl	4-OMe-Benzyl-O-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N
I-138	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	N
I-139	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	N	OCH ₃	N
I-140	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	N	CH ₃	N
I-141	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	OCH ₃	N	OCH ₃	N
I-142	OH	Phenyl	Phenyl	iso-Propyl	CH ₃	N	CH ₃	N
I-143	OH	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	OCH ₃	N
I-144	OH	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	OCH ₃	N
I-145	OH	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	CH ₃	N
I-146	OH	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₃	N
I-147	OH	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N
I-148	OH	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	N
I-149	OH	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	OCH ₃	N
I-150	OH	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₃	N

Nr.	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	R ²	X	R ³	Y	W
I-151	OH	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-OMe-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-152	OH	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-153	OH	Phenyl	Phenyl	4-OMe-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-154	OH	Phenyl	Phenyl	4-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-155	OH	Phenyl	Phenyl	4-SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-156	OH	Phenyl	Phenyl	4-SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	N	N
I-157	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-158	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	SCH ₃	N	N
I-159	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	N(CH ₃) ₂	N	N(CH ₃) ₂	N	N
I-160	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	SCH ₃	N	N
I-161	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-162	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-163	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-164	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-165	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	Ethyl	CH	N
I-166	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	Ethy1	N	Ethy1	CH	N
I-167	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	Ethy1	N	CH ₃	CH	N
I-168	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	SCH ₃	CH	N
I-169	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	CF ₃	CH	N
I-170	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-171	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-172	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-173	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-174	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	Ethy1	CH	N
I-175	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	Ethy1	N	Ethy1	CH	N
I-176	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	SCH ₃	CH	N
I-177	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	CF ₃	CH	N
I-178	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-179	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-180	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-181	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-182	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-183	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-184	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-185	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ (OH - CH) - CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-186	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ (OH - CH) - CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-187	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ (OH - CH) - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-188	OH	Phenyl	Phenyl	4 - OMe - Phe - nyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-189	OH	Phenyl	Phenyl	4 - OMe - Phe - nyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-190	OH	Phenyl	Phenyl	4 - OMe - Phe - nyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-191	OH	Phenyl	Phenyl	4 - OMe - Phe - nyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	Ethyl	N	CH ₃	CH	N
I-192	OH	Phenyl	Phenyl	4 - SMe - Phenyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-193	OH	Phenyl	Phenyl	4 - SMe - Phenyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-194	OH	Phenyl	Phenyl	4 - SMe - Phenyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-195	OH	Phenyl	Phenyl	4 - SMe - Phenyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	Ethyl	N	Ethyl	CH	N
I-196	OH	Phenyl	Phenyl	4 - SMe - Phenyl - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	Ethyl	CH	N
I-197	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-198	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	CH ₃	N	Ethyl	CH	N
I-199	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-200	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-201	OH	4 - F - Phenyl	4 - F - Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-202	OH	4 - OMe - Phenyl	4 - OMe - Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-203	OH	4 - Me - Phenyl	4 - MePhenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-204	OH	4 - Me - Phenyl	4 - MePhenyl	Ethyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-205	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-206	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-207	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	Ethyl	Ethyl	N	CF ₃	CH	N
I-208	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-209	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-210	OH	4 - Me - Phenyl	4 - Me - Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	Ethyl	N	CH ₃	CH	N
I-211	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-212	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-213	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	Ethyl	N	CH ₃	CH	N
I-214	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	Ethyl	N	CF ₃	CH	N
I-215	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-216	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	CH ₃	N	Ethyl	CH	N
I-217	OH	Phenyl	Phenyl	HOOC - CH ₂ - CH ₂	CF ₃	N	Ethyl	CH	N

NR.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-218	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ - (HO - CH) -CH ₂	CF ₃	N	Ethyl	CH	N
I-219	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ - (HO - CH) -CH ₂	CH ₃	N	Ethyl	CH	N
I-220	OH	Phenyl	Phenyl	HO - CH ₂ - (HO - CH) -CH ₂	Ethyl	N	CH ₃	CH	N
I-221	OH	Phenyl	Phenyl	(HO - CH ₂) ₂ CH - CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-222	OH	Phenyl	Phenyl	(HO - CH ₂) ₂ CH - CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-223	OH	Phenyl	Phenyl	(HO - CH ₂) ₂ CH - CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-224	OH	Phenyl	Phenyl	(HO - CH ₂) ₂ CH - CH ₂	CH ₃	N			
I-225	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH=CH - CH=CH - C CH=CH - CH=CH - C	N	Ethyl	CH	N
I-226	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH=CH - CH=CH - C H	H	CH ₃	CH	N
I-227	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH ₃	CH	N
I-228	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	OCH ₃	CH	N
I-229	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	Ethyl	CH	N
I-230	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	Ethyl	CH=CH - CH=CH - C CH=CH - CH=CH - C	CH ₃	CH	N
I-231	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH=CH - CH=CH - C CH=CH - CH=CH - C	CH ₃	CH ₃	CH	N
I-232	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH=CH - CH=CH - C H	H	CH ₃	CH	N
I-233	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH=CH - CH=CH - C CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - C	CH ₃	CH ₃	CH	N
I-234	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - C CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH	N
I-235	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - C CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH	N
I-236	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - C CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-237	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	Ethy1	CH	N
I-238	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	CH	N
I-239	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	Ethy1	CH	CH ₃	CH	N
I-240	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	Ethy1	CH	CH ₃	CH	N
I-241	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	CH	N
I-242	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	XH	CH ₃	CH	N
I-243	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	O-CH ₂ -CH ₂ -C	H	CH	CH	N
I-244	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	CH	CH	N
I-245	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	OCH ₃	CH	CH ₃	CH	N
I-246	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	CH	CH	N
I-247	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	O-CH ₂ -O-C	H	CH	CH	N
I-248	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	O-CH ₂ -O-C	CH ₃	CH	CH	N
I-249	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	CH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N
I-250	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	OCH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N
I-251	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N
I-252	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N
I-253	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C	N	
I-254	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C	N	
I-255	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	CH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C	N	
I-256	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	OCH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C	N	
I-257	OH	Phenyl	Phenyl	Ethy1	CH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C	N	

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-258	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C	N	
I-259	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C	N	
I-260	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C	N	
I-261	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	N=CH-NH-C	N	
I-262	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	N=CH-NH-C	N	
I-263	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	N=CH-NH-C	N	
I-264	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	N=CH-NH-C	N	
I-265	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-266	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-267	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-268	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-269	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-270	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-271	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-272	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C	N	
I-273	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH=CH-NH-C	N	
I-274	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	CH=CH-NH-C	N	
I-275	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	CH=CH-NH-C	N	
I-276	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	CH=CH-NH-C	N	
I-277	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	CH=CH-NH-C	N	
I-278	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	N	CH=CH-NH-C	N	

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-279	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	N=CH-NH-C	N	
I-280	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	N=CH-NH-C	N	
I-281	OH	Phenyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	N	N=CH-NH-C	N	
I-282	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C	N	
I-283	OH	Phenyl	Phenyl	Phenyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C	N	
I-284	OH	Phenyl	Phenyl	Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C	N	
I-285	OH	Phenyl	Phenyl	4-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C	N	
I-286	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-287	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-288	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-289	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-290	OH	Phenyl	Phenyl	Phenyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-291	OH	Phenyl	Phenyl	Phenyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-292	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -O-C	N	
I-293	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -O-C	N	
I-294	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-295	OH	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-296	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-297	OH	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-298	OH	Phenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-299	OH	Phenyl	Phenyl	HO -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-300	OH	Phenyl	Phenyl	Phenyl -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-301	OH	Phenyl	Phenyl	4-MeO-Phe-nyl -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	
I-302	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-303	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-304	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-305	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-306	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	Ethyl	N	CH ₃	CH	N
I-307	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-308	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-309	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-310	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-311	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Ethyl	Ethyl	N	CH ₃	CH	N
I-312	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-313	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Propyl	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-314	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-315	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-316	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO -CH ₂	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-317	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-318	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N

NR.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-319	OH	2-Naphtyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-320	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-321	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-322	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-323	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-324	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-325	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-326	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-327	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-328	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-329	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-330	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-331	OH	2-Naphtyl					OCH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-332	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	N	N	
I-333	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	H	N	N	
I-334	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-335	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	N	N	
I-336	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	H	N	N	
I-337	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-338	OH	2-Naphtyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	N	N	
I-339	OH	2-Naphtyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	H	N	N	
I-340	OH	2-Naphtyl	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	N	N	
I-341	OH	2-Naphtyl	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	H	N	N	
I-342	OH	2-Naphtyl	Phenyl	Methyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	N	N	
I-343	OH	2-Naphtyl	Phenyl	Methyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	H	N	N	
I-344	OH	2-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	N	N	
I-345	OH	2-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	H	N	N	
I-346	OH	2-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-347	OH	2-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-348	OH	2-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	Ethyl	CH	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-349	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-350	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-351	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-352	OH	2-Naphthyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-353	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-354	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-355	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-356	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-357	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	Ethyl	CH	CH ₃	N	N
I-358	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-359	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-360	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-361	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-362	OH	2-Naphthyl	Phenyl	HO ₂ C-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-363	OH	2-Naphthyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-364	OH	2-Naphthyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-365	OH	2-Naphthyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-366	OH	2-Naphthyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-367	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-368	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-369	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-370	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-371	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH=CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-372	OH	2-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH=CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-373	OH	1-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH=CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-374	OH	1-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH=CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-375	OH	1-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH=CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-376	OH	1-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-377	OH	1-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-378	OH	1-Naphtyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-379	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Phenylmethyl-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-380	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Phenylmethyl-O-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-381	OH	1-Naphtyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-382	OH	1-Naphtyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-383	OH	1-Naphtyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-384	OH	1-Naphtyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-385	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Propyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-386	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Propyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-387	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-388	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-389	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-390	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-391	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-392	OH	1-Naphtyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-393	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	Methyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-394	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-395	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-396	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	Ethyl	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-397	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-398	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-399	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	HO-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-400	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-401	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-402	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-403	OH	3,4-Dioxome-thylenylphenyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

Nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-404	OH	3,4-Dioxome-thylenylphe-nyl	Phenyl	p-Me-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-405	OH	3,4-Dioxome-thylenylphe-nyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-406	OH	3,4-Dioxome-thylenylphe-nyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-407	OH	3,4-Dioxome-thylenylphe-nyl	Phenyl	p-MeO-Phe-nyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N

Beispiel 16

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

10

Rezeptorbindungsdaten (K_1 -Werte)

15

20

25

30

35

40

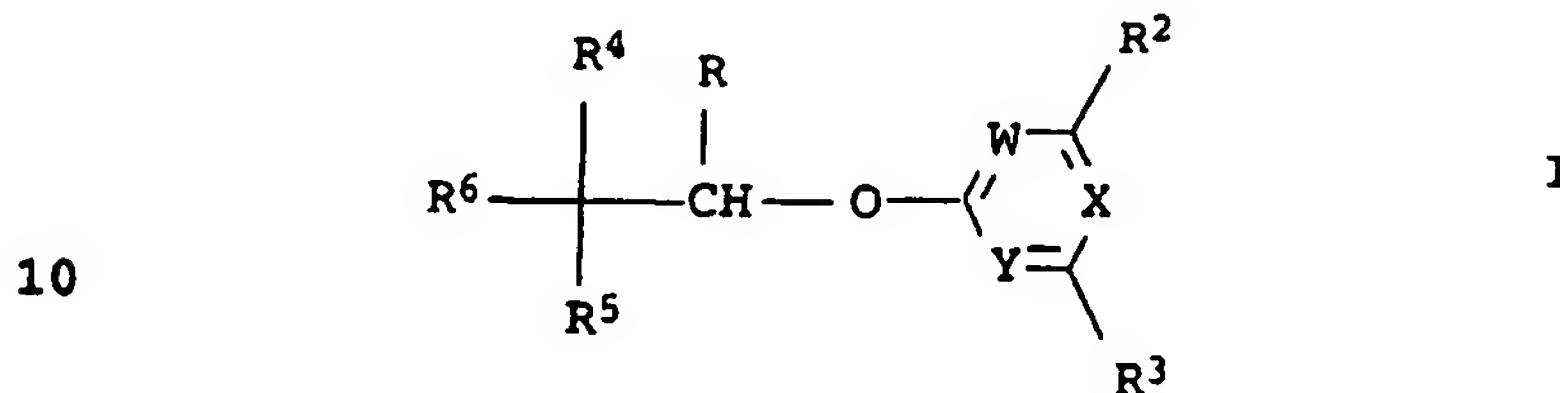
45

Verbindung	ET _A [nM/l]	ET _B [nM/l]
I - 3	4	325
I - 3 Enantiomer I	0,85	73
I - 3 Enantiomer II	450	>720
I - 1	25	950
I - 2	3,5	290
I - 11	20	1400
I - 12	4	250
I - 15	4	540
I - 20	5	445

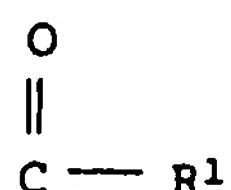
Patentansprüche

1. α -Hydroxycarbonsäurederivate der Formel I

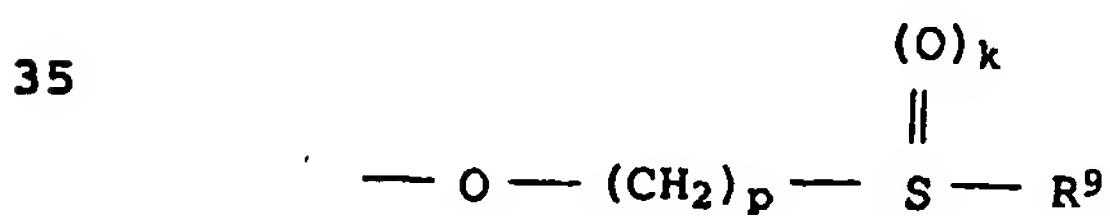
5



15 in der R für eine Gruppe

20 steht, in der R¹ folgende Bedeutung hat:

- 25 a) Wasserstoff
- b) eine Succinylimidoxygruppe
- c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl-, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome oder ein bis 30 zwei C₁-C₄-Alkyl- oder ein bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann;
- d) eine Gruppe



40 in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁹ für C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, der folgenden Reste 45 substituiert sein kann:

58

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino;

5 e) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium sowie physiologisch verträgliches Alkylammoniumion oder das Ammoniumion;

10 C₃-C₈-Cycloalkyl,

15 C₁-C₈-Alkyl,

CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino,

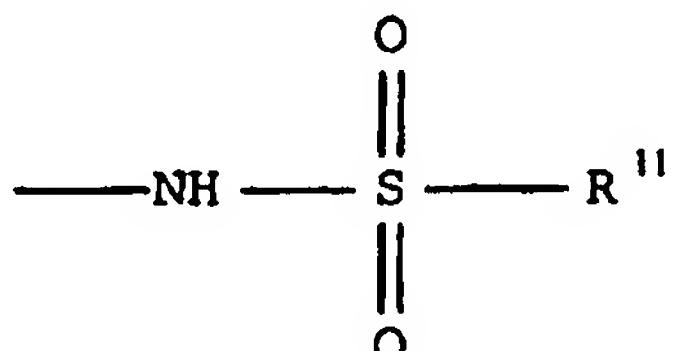
20 eine C₃-C₆-Alkenyl, eine C₃-C₆-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppe ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

25 R¹⁰ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgende Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino;

30 35 ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio,

f) R¹ ferner ein Rest

40



worin R¹¹ bedeutet:

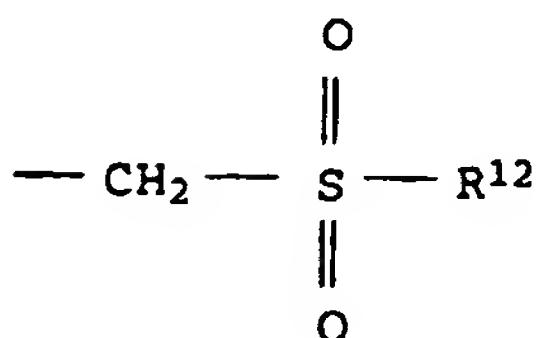
5 C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cyclo-alkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkyl-thio- und/oder einen Phenylrest tragen können;

Phenyl, gegebenenfalls substituiert;

10 g) R¹ ein Rest

10

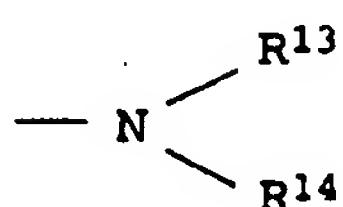
15



worin R¹² die gleiche Bedeutung hat wie R¹¹;

20 h) ferner kann R¹ bedeuten

25



wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

30 Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Alkenyl, C₃-C₇-Alkinyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert,

35 oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom enthalten kann;

40 oder R ein Tetrazol oder ein Nitril sein;

45

W Stickstoff, C-NO₂, eine CH-Gruppe, wenn ein oder mehrere der Substituenten R², R³, R¹⁵ und/oder R¹⁶ eine Nitrogruppe bedeuten, oder wenn X und/oder Y Stickstoff bedeuten;

60

- R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-alkoxy, Hydroxy, Mercapto,
 C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder
 C₁-C₄-Dialkylamino, Cyano, Phenyl, optional ein- bis
 5 dreifach substituiert mit Halogen, Hydroxy, Amino, Mono-
 oder Dialkyl (C₁-C₃) -Amino, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy,
 Mercapto oder C₁-C₃-Alkylthio, Carboxyl, C₁-C₃-Alkylcarbo-
 xyl;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend
 10 ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder
 Sauerstoffatom.
- Weiterhin kann R² mit dem benachbarten Kohlenstoffatom
 15 und X einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkyldien-
 ring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome
 durch ein Heteroatom wie Stickstoff, Schwefel oder Sauer-
 stoff ersetzt sein kann und der ein- bis dreifach durch
 folgende Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro,
 20 Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl,
 C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Amino, C₁-C₃-Alkylamino,
 C₁-C₃-Dialkylamino;
- X Stickstoff oder CR¹⁵, worin R¹⁵ Wasserstoff oder
 25 C₁-C₅-Alkyl, optional ein- bis zweimal substituiert mit
 Hydroxy oder Carboxy; C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio,
 Phenyl, Benzyl, Hydroxy, Mercapto, Nitro, Amino,
 C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Cyano oder Carboxy
 bedeutet;
- 30 ferner kann CR¹⁵ mit R² zu einem 5- oder 6-gliedrigen
 Ring verknüpft sein, wie oben beschrieben, oder CR¹⁵ kann
 mit R³ und dessen benachbartem Kohlenstoffatom einen 5-
 oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkyldienring bilden, wo-
 rin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stick-
 35 stoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann, der 5-
 oder 6-gliedrige Ring kann optional ein- bis dreifach mit
 folgenden Resten substituiert sein:
- Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₃-Alkyl,
 40 C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Amino,
 C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino oder Carboxy;
 Stickstoff im 5-Ring kann auch durch eine Formyl- oder
 Acetylgruppe substituiert sein;
- 45 R³ kann dieselbe Bedeutung haben wie R², R² und R³ können
 gleich oder verschieden sein; ferner kann R³ mit dem be-
 nachbarten Kohlenstoffatom und mit X einen 5- oder

61

- 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben; ferner kann R³ mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und Y zusammen einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann; der 5- oder 6-gliedrige Ring kann optional ein- bis dreifach mit folgenden Resten substituiert sein:
- Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino oder Carboxy; Stickstoff im 5-Ring kann auch durch eine Formyl- oder Acetylgruppe substituiert sein;
- Y Stickstoff oder CR¹⁶, worin R¹⁶ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy, C₁-C₅-Alkylthio, Nitro, Phenyl, Hydroxy, Halogen, Cyano, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Mercapto oder Carboxy bedeutet oder CR¹⁶ zusammen mit R³ und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben;
- R⁴ steht für Phenyl, Naphthyl, Dihydro- oder Tetrahydronaphthyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann:
- Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, Phenyl, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, wobei zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit diesem über eine Alkylen- oder Alkylidengruppe verbundenen fünf- oder sechs-gliedrigen Ring bilden können, bei dem ein oder mehrere Methylen oder Methylidengruppen durch Sauerstoff ersetzt sein können;
- R⁵ kann dieselbe Bedeutung haben wie R⁴, wobei R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können;
- R⁶ steht für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkinyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Carboxy, C₁-C₄-Alkylcarboxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino oder Phenyl, bzw. Naphthyl, das seinerseits ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Mercapto,

62

$C_1\text{-}C_4\text{-Alkylthio}$, Amino, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylamino}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Dialkylamino}$ oder Phenoxy.

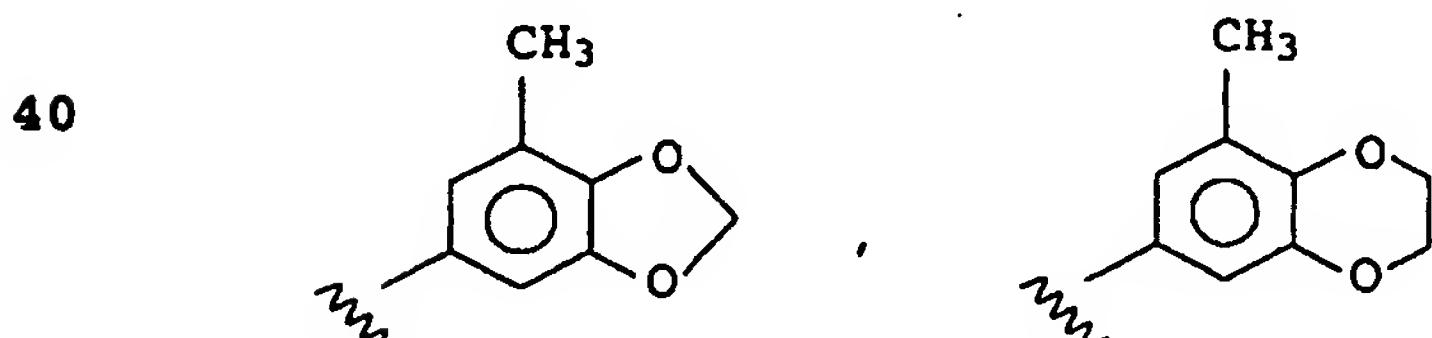
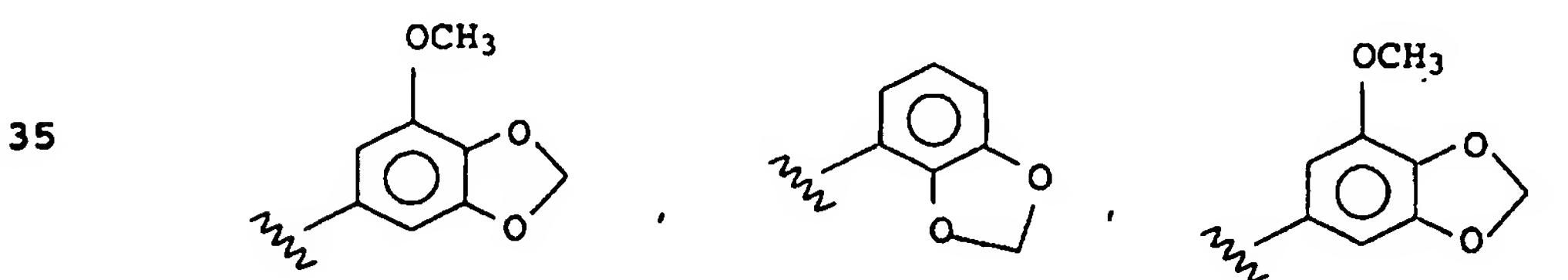
5 Ferner steht R^6 für $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, das durch Phenylmethoxy oder Phenoxy substituiert ist, worin die Phenylgruppe ein- oder zweifach durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann;

10 weiterhin steht R^6 auch für eine $C_1\text{-}C_8\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_8\text{-Alkenyl}$ - oder $C_3\text{-}C_8\text{-Alkinylkette}$, die durch einen der folgenden Reste substituiert ist:

15 Heteroaryl oder Heteroaryloxy, fünf- oder sechsgliedriger, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkoxy}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylthio}$, 20 Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkoxy}$ und/oder $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylthio}$;

25 Phenyl, Naphthyl, das seinerseits ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkyl}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Halogenalkoxy}$, Mercapto, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylthio}$, Amino, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkylamino}$, $C_1\text{-}C_4\text{-Dialkylamino}$ oder Phenoxy;

30 oder einer der folgenden Reste:

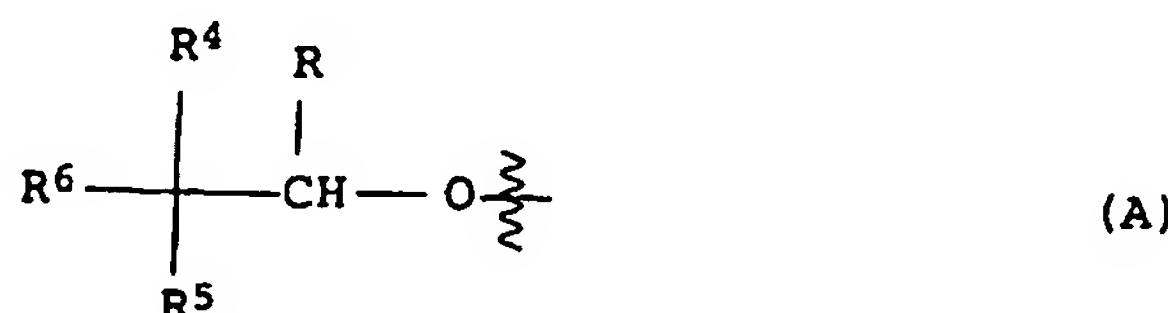


45

63

2. α -Hydroxycarbonsäurederivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $R=COOH$ bedeutet.
3. α -Hydroxycarbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste R^4 und R^5 Phenyl bedeutet.
4. α -Hydroxycarbonsäurederivate nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 und R^5 beide Phenyl bedeuten.
5. α -Hydroxycarbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß $R^6=C_1-C_8$ -Alkyl, gegebenfalls substituiert durch OH, C_1-C_4 -Alkoxy oder gegebenfalls substituiertes Phenyl bedeutet.
6. α -Hydroxycarbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß $X=CH$ bedeutet.
7. α -Hydroxycarbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste W, Y Stickstoff (N) bedeutet.
8. α -Hydroxycarbonsäurederivate nach einem der obenstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste R^2 , R^3 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet.
9. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 8 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, akutem und chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, zerebraler Ischämie, Restenose nach Angioplastie, Prostatakrebs.
10. Verwendung einer Kombination einer Verbindung gemäß Anspruch 1 bis 8 mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Systems (RAS).
11. Verwendung eines strukturellen Fragments der Formel (A)

40



45

64

wobei die Reste R - R⁶ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, als Strukturelement in einer pharmazeutisch aktiven Verbindung mit Endothelinrezeptor-antagonisierender Wirkung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/01688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 6	C07D239/52	C07D239/60	C07D239/34	C07D239/70	C07D405/12
	A61K31/505				

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 40 35 758 A (SCHERING) 14 May 1992 see the whole document ---	1
P, X	DE 195 33 023 A (BASF) 18 April 1996 cited in the application see page 1 - page 17; claims; examples 1-28 -----	1, 9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 August 1997	13.08.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/01688

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 4035758 A	14-05-92	NONE		
DE 19533023 A	18-04-96	AU	3804595 A	06-05-96
		WO	9611914 A	25-04-96
		EP	0785926 A	30-07-97
		FI	971529 A	11-04-97
		NO	971675 A	10-06-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01688

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D239/52 C07D239/60 C07D239/34 C07D239/70 C07D405/12
A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 40 35 758 A (SCHERING) 14.Mai 1992 siehe das ganze Dokument ---	1
P,X	DE 195 33 023 A (BASF) 18.April 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1 - Seite 17; Ansprüche; Beispiele 1-28 -----	1,9

<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Beratung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1 Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 5.August 1997	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 13.08.97
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01688

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4035758 A	14-05-92	KEINE	

DE 19533023 A	18-04-96	AU 3804595 A	06-05-96
		WO 9611914 A	25-04-96
		EP 0785926 A	30-07-97
		FI 971529 A	11-04-97
		NO 971675 A	10-06-97

US 6,686,369 B1
Feb 3/04

5.

US Patent, if any noted

Reference cite listed